



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur &

De la Recherche Scientifique

Université Ammar Télidji – Laghouat

FACULTÉ DE MÉDECINE

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine



**Anti-TNF α et MICI : prévalence et expérience du service
de médecine interne à l'EPH de Laghouat sur une période
d'une année:
du 01 Janvier 2021 jusqu'au 31 Décembre 2021**



Présenté par :

✍ OTMANE Mostefa ameur
✍ REBIY Abdullah

Encadrant :

✍ Dr BENMEDIOUNI.F.
Maître assistant en Médecine Interne.

Les membres de Jury :

✍ Dr BEN ZIANE président
Maître assistant en Médecine Interne

✍ Dr M.Oualid examinateur
Maître assistant en Chirurgie générale

Remerciements :

Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu le tout puissant et miséricordieux**, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

Nous adressons nos remerciement sincères au Monsieur **Dr BENMEDIOUNI.F**, qui en tant que encadreur de mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire et sans qui ce dernier n'aurait jamais vu le jour. Ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il nous a consacré. Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre patience.

Merci également pour les 3 mois de stage dans votre service, qui y étaient une aide précieuse dans nos vies professionnelles. De plus, nous adressons nos remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes qui nous a aidés de près ou de loin, pour leur aide, leur soutien et le partage de leurs connaissances durant tout nos parcours.

Nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Il n'aurait pas été possible sans votre grande disponibilité. Soyez assurée de toute notre gratitude.

Nous tenons à remercier sincèrement tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignements tout au long de notre étude au département de médecine de Laghouat.

Dédicace :

A mes chers **parents**, **Djenidi.Fatoum** et **O.cheikh** pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères **sœurs** une par une pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A toute ma **famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

A mes chers **collègues** pour leurs encouragements,

A mes chers **professeurs** pour leurs appuis et leurs formations

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Dr.A.M.Otmane

A ma chère **maman**

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour toi, je souhaiterai que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

الله يرحمك أُمِّي و يجعلك سيدة من سيدات الجنة

A mon cher **père**

Qui n'a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu le protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mon **Binôme** et **son famille**

Pour me soutiennent dans les moments les plus difficiles de ma vie. Que dieu leurs Donne une longue et joyeuse vie.

A tous **mes frères, mes sœurs et mes amis**. Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Dr.A.Rebiy

Liste des abréviations :

- **4-ASA** : Para-aminosalicylate de sodium
- **5-ASA** : Acide-5-aminosalicylique
- **6-MP** : 6-mercaptopurine
- **AAN** : anticorps antinucléaires
- **Ac** : Anticorps
- **ADA** : Adalimumab
- **ADN, DNA** : acide désoxyribonucléique
- **AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- **AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **ALAT** : alanine aminotransferase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ASAT** : aspartate aminotransferase
- **ASCA** : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*
- **ASP** : abdomen sans préparation
- **ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation
- **AZA** : Azathioprine
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin
- **BK** : Bacille de Koch
- **BPCO** : broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **CDAI** : Crohn's disease activity index
- **CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- **CI** : Colite indéterminée
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CRP** : C-reactive protein.

- **EBV** : virus d'Epstein Barr
- **Fab** : Fraction antigen binding
- **Fc** : Fraction cristallisable
- **G6PD** :(Glucose 6-phosphate deshydrogénase)
- **Gamma GT** : gamma glutamyl transpeptidase
- **Hb** : hémoglobine
- **HPV** : *Papilloma* virus humain
- **HSI** : hyper sensibilité immédiate
- **HSV** : herpès simplex virus
- **IDR** : Intra-dermoréaction
- **IFX** : Infliximab
- **IgG** : Immunoglobuline
- **IL** : Interleukine
- **IM** : intramusculaire
- **IO** : Infections opportunistes
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **IS** : immunosuppresseur
- **IV** : intraveineuse
- **LA** : lymphocyte A
- **LAP** : Lésions ano-périnéales
- **LB** : lymphocyte B
- **MAP** : manifestations ano-pariétales
- **MC** : maladie de Crohn
- **MED** : Manifestations extra-digestives

- **MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.
- **MTX** : méthotrexate
- **NFS** : numération formule sanguine
- **NYHA** : New York heart association
- **pANCA** : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
- **PR** : polyarthrite rhumatoïde
- **RCUH** : rectocolite ulcéro-hémorragique.
- **RI** : réponse immunitaire
- **ROR** : Rougeole-Oreillons-Rubéole
- **SC** : sous cutané
- **SIDA** : syndrome de l'immunodéficience acquise
- **SII** : Syndrome de l'intestin irritable
- **SP** : Spondylarthrite rhumatoïde
- **SPA**: Spondylarthrite rhumatoïde ankylosante
- **TAILS**: TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome
- **TB**: tuberculose
- **TH**: (lymphocyte) T helper
- **TNF α** : Tumor Necrosis Factor alpha
- **TPMT** : thiopurine-méthyl-transférase
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- **VS** : Vitesse de sédimentation
- **VZV** : varicelle zona virus

Tableaux :

Tableau 1 : Effets du tabac en cas de MICI.....	P24
Tableau 2 : résumé des principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI.	P34
Tableau 3 : score d’UCEIC.	P37
Tableau 4 : Classification de Montréal pour la RCUH.....	p37
Tableau 5 : Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCUH) et la maladie de Crohn (MC).	p42
Tableau 6 : Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.....	p44
Tableau 7 : comparaison entre les complications des deux MICI.....	p50
Tableau 8 : les effets indésirables de corticothérapie.	P60
Tableau 9 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes.	p62
Tableau 10 : noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l’acide aminosalicylique.	P64
Tableau 11 : Crohn’s disease activity index (CDAI).	p96
Tableau 12 : Score de Mayo clinique.	p97
Tableau 13 : la répartition des patients sous biothérapie en fonction de type MICI.....	p112
Tableau 14 : la répartition des patients en fonction de sexe.	p114
Tableau 15 : notion de consanguinité.....	p115
Tableau 16 : HTA chez les patients atteints de MICI sous biothérapie.	p117
Tableau 17 : Diabète chez les MICI sous biothérapie.....	p117
Tableau 18 : Tabagisme chez les MICI sous biothérapie.	p118
Tableau 19 : Pourcentage des patients avec ATCD chirurgicaux.....	p119
Tableau 20 : Type de l’intervention chirurgicale.	p120
Tableau 21 : ATCD familiaux des MICI.	p121

Tableau 22 : Le sexe des patients atteints de maladie de Crohn.	p122
Tableau 23 : Circonstances de découverte d'une MICI chez les MC sous biothérapie.....	p123
Tableau 24 : Manifestations digestive de MC.....	p124
Tableau 25 : Type de complication découverte.	p125
Tableau 26 : Répartition de la localisation chez les patient MC.....	p126
Tableau 27 : Patients avec manifestations extra-digestives.	p127
Tableau 28 : Répartitions des manifestations extra-digestives.	p128
Tableau 29 : Stratégie choisie chez les patients MC.	p129
Tableau 30 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.	p130
Tableau 31 : Patients avec une complication chez les malades de Crohn.....	p131
Tableau 32 : Type de complications.	p132
Tableau 33 : Répartition des patients avec complications intestinale.	p133
Tableau 34 : Indication de la biothérapie en cas de top down.....	p134
Tableau 35 : Indication de la biothérapie en cas de stratégie step up.	p135
Tableau 36 : Anti TNF Choisi.	p136
Tableau 37 : Combo-thérapie ou monothérapie.....	p137
Tableau 38 : Évolution sous traitement.....	p138
Tableau 39 : Efficacité d'optimisation.....	p139
Tableau 40: Efficacité de switch.	p140
Tableau 41 : la présence des effets indésirables chez les malades de Crohn.....	p141
Tableau 42 : L'effet indésirable dénoncé.....	p142
Tableau 43 : Le sexe des patients atteint de RCUH.	p143
Tableau 44 : Localisation chez les patient RCUH (selon la classification de Montréal.....	p144
Tableau 45 : Manifestations extra-digestives.	p145

Tableau 46 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.	p146
Tableau 47 : Anti TNF Choisi.....	p148
Tableau 48 : Évolution sous biothérapie.	p149
Tableau 49 : Efficacité d’optimisation.	p150
Tableau 50 : Efficacité de switch.	p151
Tableau 51 : la présence des effets indésirables chez les RCUH.	p152
Tableau 52 : L'effet indésirable dénoncé.	p153

Figures :

Figure1 : Comparaison entre les deux MICI.....	p20
Figure 2 : Carte mondiale de l'incidence des MICI. La couleur rouge réfère à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000, la couleur jaune à une incidence croissante.	p22
Figure 3 : Représentation schématique d'une paroi intestinale saine.	p28
Figure 4 : Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI.	p30
Figure 5 : Anomalie histologique au cours RCUH.	p38
Figure 6 : structure des trois types d'anti TNF-alpha.....	p80
Figure 7 : structure d'Infliximab.	p80
Figure 8 : Rythme d'administration de REMICADE® sur 7 mois.....	p82
Figure 9 : structure d'Adalimumab.	p83
Figure 10 : Rythme d'administration d'Humira.....	p84
Figure 11 : Algorithme thérapeutique en cas suspicion de perte de réponse à la 1ère Anti TNF.....	p105
Figure 12 : Mesures de taux résiduels et d'anticorps anti-drogue (ADA) et décision thérapeutique chez les patients ayant une perte de réponse et une maladie active.....	p105
Figure 13 : la répartition des patients sous biothérapie en fonction de type de MICI.....	p112
Figure 14 : la répartition des patients en fonction de sexe.....	p114
Figure 15 : notion de consanguinité.....	p115
Figure 16 : HTA chez les patients atteints de MICI sous biothérapie.	p116
Figure 17 : Diabète chez les MICI sous biothérapie.	p117
Figure 18 : Tabagisme chez les MICI sous biothérapie.....	p118
Figure 19 : Pourcentage des patients avec ATCD chirurgicaux.....	p119

Figure 20 : Type de l'intervention chirurgicale.	p120
Figure 21 : ATCD familiaux des MICI.....	p121
Figure 22 : Le sexe des patients atteints de maladie de Crohn.....	p122
Figure 23 : Circonstances de découverte d'une MICI chez les MC sous biothérapie.....	p123
Figure 24 : Manifestations digestive de MC.....	p124
Figure 25 : Type de complication découverte.	p125
Figure 26 : Répartition de la localisation de MC.....	p126
Figure 27 : Patients avec manifestations extra-digestives.	p127
Figure 28 : Répartitions des manifestations extra-digestives.	p128
Figure 29 : Stratégie choisie chez les patients MC.....	p129
Figure 30 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.....	p130
Figure 31 : Patients avec une complication chez les malades de Crohn.	p131
Figure 32 : Type de complications.	p132
Figure 33 : Répartition des patients avec complications intestinale.....	p133
Figure 34 : Indication de la biothérapie en cas de top down.	p134
Figure 35 : Indication de la biothérapie en cas de stratégie step up.	p135
Figure 36 : Anti TNF Choisi.....	p136
Figure 37 : Combo-thérapie ou monothérapie.....	p137
Figure 38 : Évolution sous traitement.	p138
Figure 39 : Efficacité d'optimisation.....	p139
Figure 40 : Efficacité de switch..	p140
Figure 41 : la présence des effets indésirables chez les malades de Crohn.	p141

Figure 42 : L'effet indésirable dénoncé.	p142
Figure 43 : Le sexe des patients atteint de RCUH.	p143
Figure 44 : Répartition de la localisation de MC.	p144
Figure 45 : Manifestations extra-digestives.....	p145
Figure 46 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.....	p146
Figure 47 : Anti TNF Choisi.....	p148
Figure 48 : Évolution sous biothérapie.....	p149
Figure 49 : Efficacité d'optimisation.....	p150
Figure 50 : Efficacité de switch.	p151
Figure 51 : la présence des effets indésirables chez les RCUH.	p152
Figure 52 : L'effet indésirable dénoncé.....	p153

SOMMAIRE :

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION :	18
II. PRESENTATION DES MICI	20
1. Généralité :	20
2. Epidémiologie :	21
3. Etiologies	23
4. Physiopathologie :	25
5. Manifestations extra digestifs :	30
5.2 Manifestations cutané :	31
5.3 Manifestations ophtalmologiques	32
5.4 Manifestations hépatobiliaires	32
5.5 Anémie :	33
6. Exploration général :	35
6.1 Diagnostic positif du RCUH :	35
6.2 Diagnostic positive du Crohn	39
7. Diagnostic différentielle :	42
7.1 Comment faire la différence entre RCUH et MC :	42
7.2 Diagnostic différentiel d'une MICI :	43
7.3 Diagnostic différentiel avec la tuberculose :	44
8. Complication et évolution :	45
8.1 RCUH :	45
8.2 Maladie de Crohn :	48
8.3 Cancer colorectal (CCR) :	51
III. PRISE EN CHARGE DES MICI	52
1. Critères de choix thérapeutique :	52
1.1 <u>Step-up</u> : (stratégie ascendante)	53
1.2 <u>Top-down</u> : (stratégie agressive)	53
2. TRAITEMENT MÉDICAL :	54
2.1 LES GLUCOCORTICOIDES :	55
2.2 LES DERIVES AMINOSALICYLES :	64
2.3 IMMUNOSUPPRESSEURS	68
2.4 AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI :	75
3. TRAITEMENT CHIRURGICAL :	77

4. BIOTHÉRAPIES ANTICORPS ANTI-TNF :	78
4.1 Introduction :	78
4.2 Définition :	78
4.3 Mode d'action :	79
4.4 Classification :	80
4.5 Bilan pré thérapeutique avant de débiter anti-TNF alpha :	85
4.6 Durée du traitement par anti-TNF α :	87
4.7 Effet secondaire et réactions :	88
4.8 Contre-indications :	91
4.9 Grossesse et allaitement :	91
4.10 Surveillance de MICI sous Anti TNF alpha :	93
4.11 Prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF :	102
5. MICI et vaccination contre SARS-CoV-2 (Covid 19) :	106
5.1 - Vaccination :	106
5.2 Traitement :	107
PARTIE PRATIQUE	
1- METHODOLOGIE	109
1.1. <u>Type d'étude</u> :	109
1.2. <u>Objectif de l'étude</u> :	109
1.2.1 Objectif principal :	109
1.2.2 Objectifs secondaires :	109
1.3 Population étudiée :	110
1.4 <u>Recueil des données</u> :	110
1.4 <u>Les paramètres recueillis</u> :	110
1.6 <u>Analyses des données</u> :	111
2- RESULTATS	111
2.1 <u>Prévalence hospitalière des MICI</u> :	111
I. MICI :	112
1. Type de MICI sous biothérapie Anti TNF α :	112
2. L'âge :	113
3. Le sexe :	114
4. Notion de consanguinité chez les parents :	115
5. ATCD :	116
II. Maladie de Crohn :	122
1. Caractéristiques :	122
2. Clinique :	123
3. La localisation :	126

4. Histologie :	127
5. Manifestations extra-digestives MED :	127
6. Traitement :	129
III. RCUH :	143
1. Caractéristiques :	143
2. Clinique :	144
3. La localisation :	144
4. Histologie :	145
5. Manifestation extra digestive :	145
6. Traitement :	146
DISCUSSION :	155
CONCLUSION :	170
BIBLIOGRAPHIE :	172

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Les maladies inflammatoires chroniques sont l'un des pathologies digestives fréquentes. Elles surviennent à tout âge et peuvent compromettre le pronostic vital et fonctionnel à court ou à moyen terme. Elles ont un retentissement socio-économique très lourd, mais elles restent encore peu connues malgré l'augmentation rapide de leur incidence ces dernières années, À Laghouat comme toutes les villes de l'Algérie et dans le monde, il existe de nombreux cas de MICI (Rectocolite-hémorragique et maladie de Crohn) d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire ayant comme buts essentiels :

- Traitement efficace
- Amélioration de la qualité de vie
- Prévention des complications phénotypiques
- Minimisation les recours chirurgicaux.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif mais il existe à notre disposition plusieurs protocoles thérapeutiques, entre autres la biothérapie. Et nous disposons en Algérie des Anti TNF- α : deux molécules sont disponibles l'Infliximab et l'Adalimumab. Dans ce cadre, En s'appuyant sur les connaissances actuelles, nous décrire les différents types de MICI, le profil épidémiologie des patients, la physiopathologie complexe de ces pathologies, leur prise en charge, l'évolution de l'état et leur cycle pronostic.

Dans un deuxième temps, nous présenterons notre étude rétrospective la prévalence des MICI sous biothérapie anti TNF α traités au niveau de service médecine interne l'hôpital mixte de Laghouat sur une année (de 01 Janvier jusqu'à 31 décembre 2021).

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

II. Présentation des MICI

1. Généralité :

Le terme de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif. [1]

Les MICI sont une entité regroupant la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique et les colites indéterminées (10 % à 20 %). [2]

Ces maladies invalidantes durent toute la vie et sont jusqu'à ce jour incurables pour la MC ou au prix d'une colectomie totale pour la RCUH [3]. L'évolution des deux affections est imprévisible, se faisant classiquement vers la chronicité marqué par une évolution en poussées symptomatiques de gravité variable ponctuée de récidives et entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. [4]

La MC et la RCUH se différencient principalement par le siège de leurs lésions. En outre, dans la MC l'atteinte de la muqueuse digestive est trans-pariétale alors que dans la RCUH l'atteinte est plus superficielle.

Les lésions de MC peuvent atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Elles touchent, de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif. Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine.

Concernant la RCUH, les lésions se présentent sous forme d'une inflammation régulière et continue, sans intervalles de zones saines. L'atteinte progresse de manière antérograde, à point de départ rectal dans 95 % des cas.

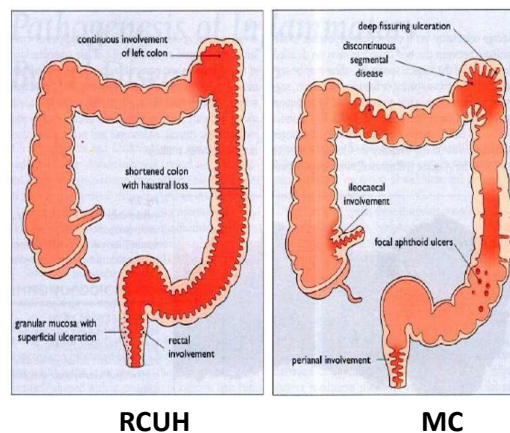


Figure1 : Comparaison entre les deux MICI.

2. Epidémiologie :

La répartition des MICI est ubiquitaire, mais inégale ; prédominant dans les pays Occidentaux, à niveau de vie élevé (USA, Pays Nordiques), moins fréquente en Europe du Sud et dans les pays en voie de développement ^[6]. La prévalence de la MC et la RCUH est la plus élevée dans le Nord Amérique, Europe du Nord, et le Royaume-Uni, avec moyennes allant de 100 à 200 cas par

100 000 ^[7]. Dans la majorité des études épidémiologiques, la colite ulcéreuse est légèrement plus fréquente que la maladie de Crohn. Ces maladies sont nettement plus fréquentes dans les pays ayant un mode de vie américano-européen par rapport aux autres régions du monde. Toutefois, leur incidence est également en forte augmentation entre autres dans les pays asiatiques, qui connaissent un développement fulgurant et dont le mode de vie s'occidentalise. ^[8].

Actuellement, l'incidence des MICI tend à progresser en Asie et en Amérique latine ; en Afrique et en Algérie, les études épidémiologiques sont très rares. ^[9]

En Algérie, la prévalence de MC et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse.

L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à $1,49/10^5$ par an et une prévalence de $22,35/10^5$ dans la région d'Alger ^[6].

Selon une étude prospective observationnelle descriptive de tous les patients adultes, résidents en permanence dans le département de Constantine, consultant pour la première fois au service d'hépatogastroentérologie du CHU de Constantine entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2007 pour des symptômes compatibles avec le diagnostic de MICI, 299 cas de MICI ont été enregistrés, incluant :

- 180 cas de malades de Crohn (MC) [60,20 %],
100 cas de RCH (33,44 %)
- 19 cas de colites chroniques inclassables (CCI) [6,35 %].

L'incidence annuelle moyenne (pour 100 000 habitants) brute était de

- 5,87 pour la MC.
- 3,29 pour la RCUH.

3. Etiologies

Les causes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et actuelles, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des différents mécanismes de survenue de ces maladies. , en particulier dans le domaine de la génétique^[12] l'hypothèse physiopathologique actuelle plaçant en faveur d'une prédisposition génétique à développer une suractivation de la réaction immunitaire intestinale, responsable des lésions inflammatoires et des altérations anatomiques ^[13]

3.1 Facteurs génétiques :

Le rôle de facteurs génétiques a initialement été suspecté devant l'existence de cas familiaux de la maladie (10% des cas). Le risque relatif d'être atteint de maladie de Crohn, pour un parent du premier degré d'un sujet atteint, est de 10. Un enfant d'un sujet atteint a environ 2% de risque d'être lui-même un jour atteint. Une histoire familiale de maladie de Crohn est le facteur de risque le mieux établi. Le risque pour un jumeau homozygote de développer la maladie est de l'ordre de 60 %. Plusieurs travaux ont suggéré un risque plus élevé dans la population juive ashkénaze. Partant de ces observations, une recherche a été menée sur le génome, comparant des familles de sujets où un seul membre était atteint et des familles où plusieurs membres étaient atteints.

Ceci a abouti à identifier plusieurs locus chromosomiques associés à un risque accru de développer la maladie, tout particulièrement au niveau du chromosome 6 Les facteurs génétiques identifiés à ce jour ne sont cependant ni nécessaires, ni suffisants, pour développer la maladie ^[14].

La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50- 60% pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes, illustrent l'importance des facteurs génétiques.

Cependant, la susceptibilité génétique ne peut à elle seule tout expliquer car le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas de 100% (comme pour une maladie purement génétique) mais respectivement de 58 % et 6 % pour la MC et la RCUH. La part environnementale dans l'étiologie des MICI est donc importante, en particulier pour la RCUH ^[15].

3.2 Facteurs environnementaux :

On remarque que l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays industrialisés et tend à augmenter depuis 1950. Cela laisse croire que des facteurs environnementaux pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de la maladie. Cependant, aucun facteur spécifique n'a encore été décelé.

Le rôle du comportement alimentaire dans l'apparition de la maladie a été évoqué. Actuellement on pense que le régime alimentaire n'est pas un facteur causal de MICI ni même de poussée. Cependant, les études réalisées jusqu'à présent semblent réfuter cette hypothèse. [16]

3.3 Le tabac

Le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il protège contre la RCUH et améliore son évolution, mais favorise le développement de la maladie de Crohn et aggrave son évolution. Donc L'arrêt du tabac fait partie du traitement d'entretien de la maladie de Crohn. A l'inverse L'arrêt du tabac est un facteur favorisant l'apparition d'une RCUH davantage que l'absence de consommation de tabac.

L'effet du tabac est seulement suspensif, car le risque de survenue d'une RCH est augmenté chez les ex-fumeurs par un facteur 1,7 ; il est particulièrement augmenté dans l'année ou les 2 premières années suivant le sevrage, surtout s'il s'agit d'un homme dont la consommation de tabac était importante. [17]

	RCH	Maladie de Crohn
Risque relatif de développer une MICI (fumeurs versus non fumeurs) :	0,4	2
Risque relatif de développer une MICI (ex-fumeurs versus non fumeurs) :	1,7	1,5 à 1,8
Influence du tabac une fois la maladie déclarée :	bénéfique	délétère
Influence de l'arrêt du tabac une fois la maladie déclarée :	aggravation	amélioration

Tableau 1 : Effets du tabac en cas de MICI.

3.4 Appendicectomie

Il a été démontré que l'appendicectomie réduit de près de 70 % le risque de développer une RCUH mais l'effet protecteur de l'appendicectomie est d'autant plus important que celle-ci soit réalisée avant l'âge de 20 ans. Par contre, l'effet bénéfique de l'appendicectomie sur le cours évolutif d'une RCUH déjà diagnostiquée n'a pas été démontré.

L'effet bénéfique de l'appendicectomie s'ajoute alors à celui du tabac sur l'évolution de la RCUH.

Une fois la RCH déclarée, le bénéfice d'une appendicectomie réalisée dans le but d'atténuer la maladie n'est pas établi. ^[17]

3.5 Rôle de la flore intestinale

La flore intestinale joue un rôle important mais mal connu dans l'apparition de l'inflammation. Plusieurs hypothèses sont formulées : un dérèglement du système immunitaire, la présence d'un sous-groupe de bactéries non pathogènes qui le deviendraient sous l'influence de certains paramètres ou encore la présence de bactéries pathogènes inconnues à ce jour. Chez environ 40 % des patients, on retrouve par exemple une nouvelle famille d'*Escherichia Coli* plus adhérente aux cellules épithéliales intestinales. En outre, d'autres travaux ont montré que certaines bactéries peuvent agir sur l'immunité de l'hôte en déclenchant l'expression de protéines impliquées dans l'inflammation. ^[18]

4. Physiopathologie :

4.1 Physiologie de l'intestin sain et mise en place du processus inflammatoire :

Compte tenu de son contact direct avec le microbiote intestinal, la muqueuse intestinale est caractérisée par une défense immunitaire innée importante de préserver son intégrité. En plus de systèmes de barrières limitant l'invasion bactérienne, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue), situés dans la lamina propria sous forme diffuse ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés ^[19]. Leur fonction principale est la discrimination entre les antigènes

commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires,...) et les antigènes pathogènes afin d'assurer une réponse immune rapide et efficace. [20]

L'épithélium intestinal constitue de différentes manières une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) de la lumière intestinale [21-22].

Des peptides antimicrobiens (comme les défensines et les lectines) sont synthétisés dans le mucus par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et leurs propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées [22].

Ensuite, la présence de jonctions serrées intercellulaires (E-cadherine, N-cadherine, Occludine, Claudine,...) entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses [22].

Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées.

La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) en nombre important pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne.

L'action conjointe de ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée.

Les antigènes présents sur les bactéries lumineuses peuvent être détectés et internalisés grâce à un mécanisme d'endocytose par les cellules M présentes dans l'épithélium pour être ensuite transférés aux cellules dendritiques présentes dans le dôme sous-épithélial au niveau de la plaque de Peyer. Cette reconnaissance luminale des bactéries pathogènes (non commensales) permet de les éliminer avant qu'elles se multiplient et envahissent la muqueuse. Lorsque des bactéries réussissent à envahir la muqueuse, leurs antigènes peuvent également être reconnus par les lymphocytes T (LT) diffus des GALT et/ou les cellules dendritiques au niveau de la lamina propria [19].

Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la nature de la réponse immunitaire. En fonction du signal perçu, elles conditionnent leur maturation et leur orientation fonctionnelle [23]. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, elles présentent les

antigènes aux LT CD4⁺ naïfs (immatures) pour induire leur différenciation. Les lymphocytes B (LB) sont également activés afin de sécréter des Immunoglobulines A (IgA) qui vont protéger les muqueuses [23-25].

Les cellules épithéliales intestinales sont également impliquées dans ce processus de reconnaissance et de présentation antigénique. En effet, elles sont capables de reconnaître certains micro-organismes (commensaux ou pathogènes) via des récepteurs extracellulaires (les TLR (Tool Like Receptors)) et intracellulaires (notamment NOD2/CARD15) et faire la présentation antigénique aux LT CD4⁺ naïfs grâce à leurs molécules de CMH. [21-26]

D'un point de vue mécanistique, ce contexte non inflammatoire (reconnaissance des protéines alimentaires et/ou des antigènes des bactéries commensales), induit la sécrétion de TGF- β et de PGE2 par les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages. Sous l'influence de ces cytokines, les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria ayant également reconnu ces antigènes non pathogènes vont avoir une maturation partielle et migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser un fort taux d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) [27-28] .

L'IL-10 va alors orienter la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LT régulateurs qui vont synthétiser de l'IL-10 et de l'IFN- γ pour d'une part, inhiber l'activation des LT effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 responsables de l'augmentation du taux de sécrétion de cytokines pro inflammatoires et d'autre part, inhiber les macrophages qui permettent l'élimination des agents pathogènes et le recrutement des polynucléaires neutrophiles responsables des lésions intestinales.

Ainsi, cet équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs permet de maintenir l'homéostasie intestinale et une tolérance fonctionnelle [19].

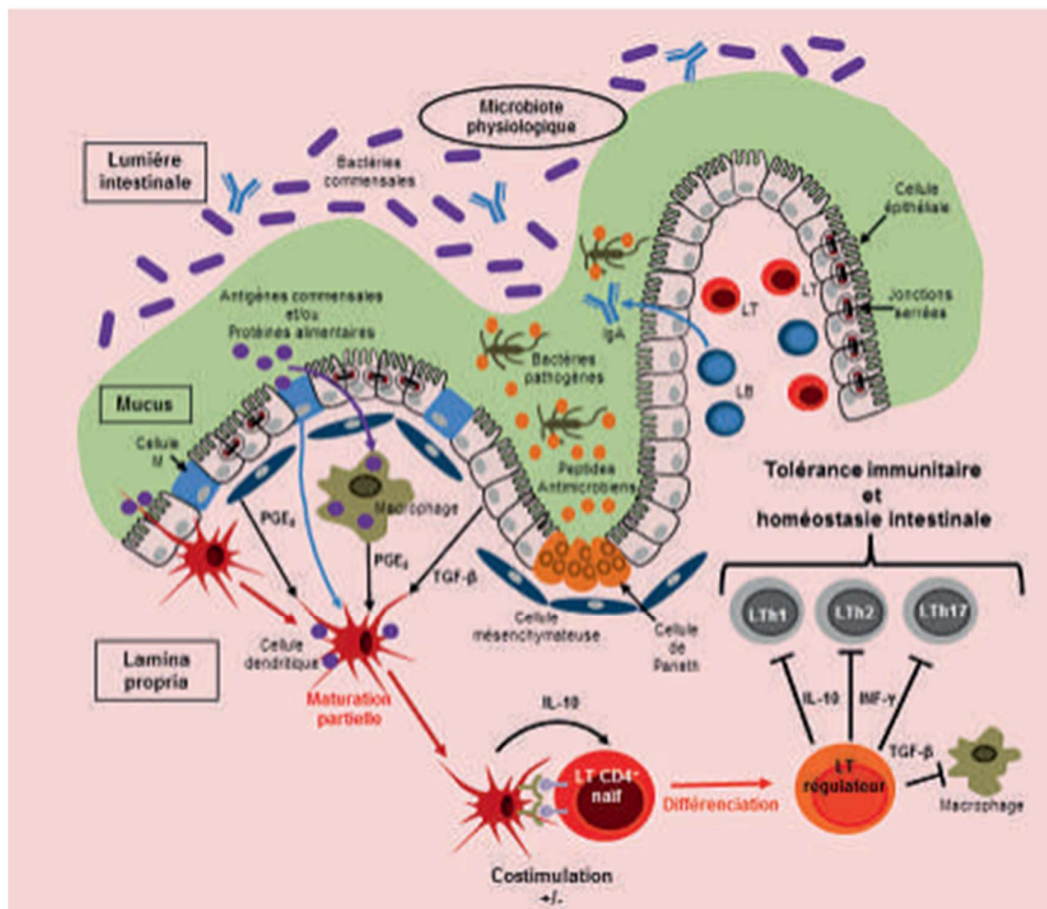


Figure 3 : Représentation schématique d'une paroi intestinale saine.

4.2 Physiopathologie d'une paroi intestinale enflammée MICI :

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI [29].

Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales [29].

Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries « protectrices » qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères » [30].

Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria. [31]

. Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients [32].

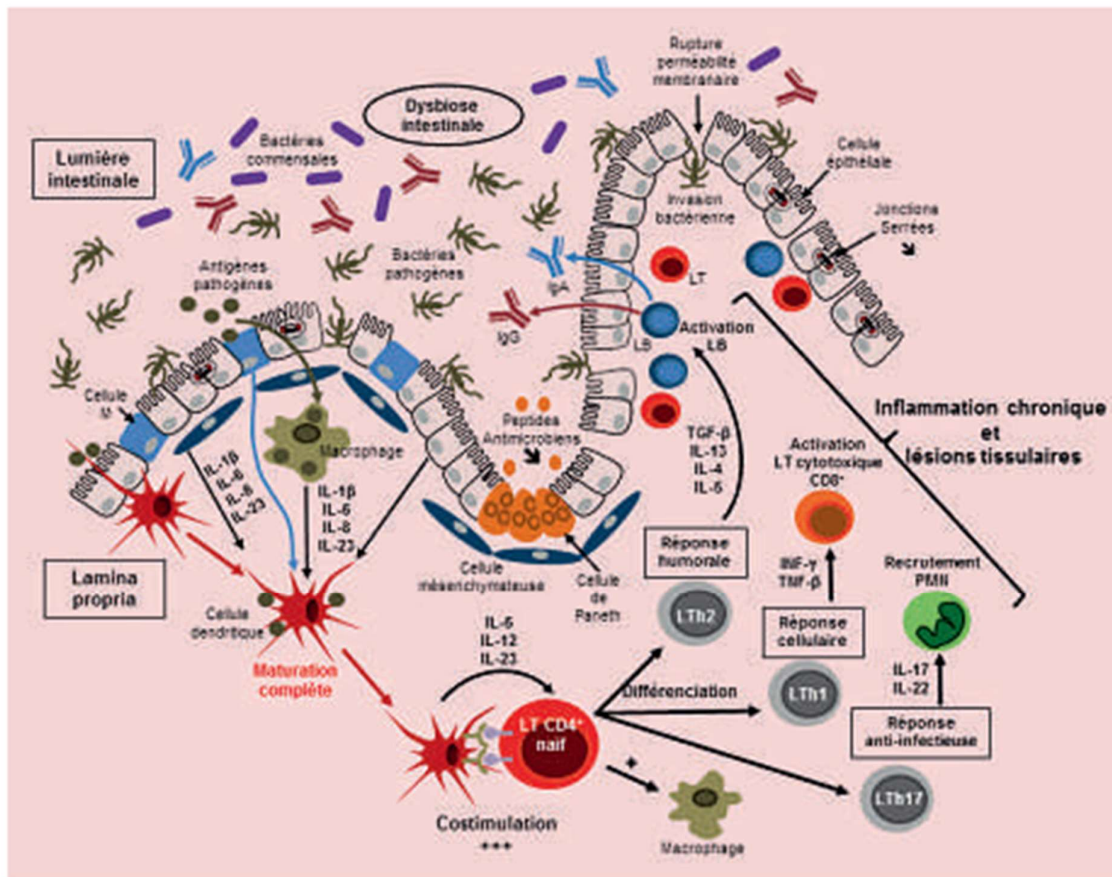
D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE2.

Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci.

Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17. [19]

Finalement, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines proinflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17[19]. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection.

Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales mais également dans l'amplication de l'inflammation. [33-34]



5. Manifestations extra digestifs :

Les manifestations extra-intestinales s'observent chez environ un tiers des patients et surtout chez ceux présentant une RCUH péri-anale. Elles peuvent être dermatologiques, articulaires, oculaires, hépatobiliaires ou urologiques. Ces patients sont également à risque de pathologie thrombo-embolique, d'ostéoporose, de manifestations cardio-pulmonaires et d'insuffisance rénale. [35]

Si certaines de ces manifestations évoluent parallèlement à la maladie digestive, d'autres évoluent pour leur propre compte. Parfois, elles peuvent même précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques [36].

On évoque l'intervention de prédispositions génétiques et du contenu bactérien luminal dans la survenue de ces manifestations extra-digestives.

Il faut bien sûr rappeler que certains médicaments peuvent aussi donner des complications neurologiques, pulmonaires ou autres. Ces données doivent nous inciter à la prudence dans nos choix thérapeutiques. [37]

5.1 Manifestations rhumatologiques :

Les manifestations articulaires au cours des MICI rentrent dans le groupe des Spondylarthropathies séronégatives qui comprend également la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles et le rhumatisme psoriasique. Parmi ces affections on a :

5.1.1. L'arthrite : oligo-articulaire : Elle touche moins de 5 articulations (dont une articulation portante) avec une atteinte souvent asymétrique. Elle accompagne une poussée de MICI et dure en général moins de 10 semaines.

5.1.2. La spondylarthrite ankylosante : Elle se traduit par des lombalgies inflammatoires, avec perte de la lordose lombaire, raideur rachidienne qui peut évoluer vers une ankylose.

5.1.3. Ostéoporose : L'ostéoporose est liée à l'inflammation chronique, aux troubles nutritionnels, mais surtout à la corticothérapie. Elle est favorisée par l'âge, le tabagisme et une faible activité physique. Sa définition est densitométrique par absorptiomètre biphotonique à rayons X : elle se définit par un T score < -2.5 (Un T score < -1 définit l'ostéopénie).

5.2 Manifestations cutanées :

5.2.1 Erythème noueux : Elle réalise une éruption douloureuse de nodules érythémato-violacés, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds, de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres, prédominante sur les faces d'extension des bras et des jambes.

5.2.2 Pyoderma gangrenosum : Les lésions sont souvent précédées d'un traumatisme. Initialement, on retrouve des papules ou pustules érythémateuses, qui par la suite évoluent vers des ulcérations profondes

5.2.3 Le syndrome de Sweet : Exceptionnel, il est caractérisé par l'apparition de papules ou nodules rougeâtres inflammatoires, touchant préférentiellement les membres supérieurs, le visage ou le nez.

5.3 Manifestations ophtalmologiques

5.3.1 L'uvéite : Manifestation ophtalmologique la plus fréquente, c'est une inflammation qui affecte les structures antérieures de l'oeil et en particulier l'iris. Volontiers bilatérale, l'uvéite peut être asymptomatique, se manifester par une simple gêne 141 oculaire voire une vive douleur, une rougeur oculaire, une photophobie et un larmoiement. L'acuité visuelle peut être normale ou discrètement réduite. Elle est affirmée par l'examen à la lampe à fente montrant la présence de cellules et de particules inflammatoires flottant dans l'humeur aqueuse.

5.3.2 L'épisclérite : Il s'agit de l'inflammation des tissus recouvrant la sclérotique, elle se traduit par une rougeur de l'œil et des sensations d'irritation ou de brûlure

5.4 Manifestations hépatobiliaires

La plus fréquente est la stéatose et la plus spécifique est la cholangite sclérosante primitive (CSP). Les mécanismes de ces lésions hépatobiliaires sont variés :

- pathogénie possiblement commune, au moins en partie, avec les MICI (CSP, hépatite auto-immune, hépatite granulomateuse) ;
- complication directe des MICI (thrombose portale, abcès du foie) ;
- conséquence indirecte (lithiase biliaire, stéatose, amylose, hépatotoxicité des traitements des MICI).

Le dépistage des anomalies hépatobiliaires repose sur les tests biologiques hépatiques.

5.4.1 La cholangite sclérosante primitive : La CSP est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Elle touche plutôt l'homme jeune (âge < 40 ans au moment du

diagnostic). La RCH est la principale MICI associée à la CSP (5 % des pancolites).

5.4.2 Lithiase biliaire : La formation accrue des calculs peut être liée à la malabsorption des acides biliaires en rapport avec l'atteinte iléale ou à une diminution de la motilité vésiculaire.

5.5 Anémie :

On définit la carence martiale avec, en l'absence d'inflammation, une ferritine < 30 µg/l ou un coefficient de saturation de la transferrine (CSTf) < 16 %, et en présence d'inflammation une ferritine > 100 µg/l et un CSTf < 16 %.⁵⁷ Le traitement de la carence martiale doit être envisagé même en l'absence d'anémie. On privilégiera la forme intraveineuse.

Manifestations extra intestinales	Complications extra intestinales
Maladies musculo-articulaires : 20 à 30 % • Arthrites périphériques • Spondylarthrite ankylosante • Sacro-iléite isolée	• Médicaments induisant une ostéoporose et une ostéonécrose (corticoïdes, ...) • Infection bactérienne des articulations • Ostéomalacie (carence en vit. D, résection grêle)
Maladies cutanées • Erythème noueux (15 %) • Pyoderma gangrenosum (< 2 %) • Aphthose ou ulcération orale (10 à 30 %) • Psoriasis • Sweet syndrome • Epidermolyse bulleuse? • Fissures anales • Fistules	• Acrodermite entéropathique (carence en zinc) • Purpura (carence en zinc et Vitamine C) • Glossite (carence en vitamine B et zinc) • Perte de cheveux (carence en fer et protéines) • Perlèche (carence en fer) • Candidose (carence en zinc et immunosuppression) • Stomatite (méthotrexate) • Rash, allergie induite par les médicaments • Acné, atrophie cutanée (corticoïde)
Maladies oculaires • Uvéite antérieure (< 3 %) • Conjonctivite • Episclérite	• Kératopathie (carence en vit. A) • Diminution de la vision nocturne (carence en vitamine A) • Infections opportunistes (immunosuppression) • Cataracte (corticoïdes)
Maladies hépatobiliaires • Cholangite sclérosante primitive (<3 %) • Hépatite granulomateuse de Crohn • Hépatite chronique auto-immune • Cirrhose biliaire	• Calcul biliaire • Stéatose hépatique
Maladies pancréatiques • Pancréatite aiguë • Pancréatite chronique	• Pancréatite secondaire aux traitements (5 ASA, azathioprine) • Pancréatite biliaire
Maladies vasculaire et sanguine • Thrombose • Anémie hémolytique auto-immune ? • Purpura thrombocytopénique	• Anémie (carence en fer, folate, vitamine B12) • Thrombocytose • Hyperleucocytose • Hypercoagulation: thrombose périphérique et profonde
Maladies rénales • Protéinurie tubulaire • Glomérulonéphrite • Néphrite interstitielle	• Lithiase urinaire (oxalate, acide urique) • Infection locale uréthro-génitale • Néphrite aiguë interstitielle (5 ASA) • Insuffisance rénale induite secondaire (5 ASA, ciclosporine) • Amylose rénale
Maladies broncho-pulmonaires • Bronchite chronique, bronchectasie • BOOP, pneumopathie interstitielle • Laryngo-trachéite aiguë • Sténose trachéale • Pleurésies séreuses	• Pneumopathie médicamenteuse (MTX, 5 ASA) • Fibrose pulmonaire médicamenteuse (MTX) • Pleurésie induite par les médicaments • Infections opportunistes (IS)
Maladies cardiaques • Péricardite • Myocardite	• Péricardite médicamenteuse (5 ASA)
Maladies neurologiques • Maladie démyélinisante • Névrite optique	• Neuropathie périphérique (carence en B12) • Leuco-encéphalite induite (IFX, natalizumab) • Polynévrite (métronidazole)

Tableau 2 : résumé des principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI. [38]

6. Exploration général :

Pour pouvoir poser un diagnostic de MICI il est impératif de procéder à un examen clinique complet et à une anamnèse soigneuse. Divers examens parmi lesquels prises de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie peuvent être utiles pour exclure d'autres origines à la symptomatologie et pour confirmer le diagnostic. ^[1]

6.1 Diagnostic positif du RCUH :

6.1.1 Diagnostic Clinique

a. Signes cliniques

- *Syndrome rectal* : ténésme (tension douloureuse accompagnée d'une sensation de brûlure au niveau de l'anus entraînant une envie constante d'aller à la défécation) épreintes (douleurs très violentes qui surviennent au moment de la défécation) des faux besoins.
- *Des épisodes de diarrhées glairo-sanglantes* associés à des douleurs abdominales.
- *En cas de forte poussée*, des douleurs abdominales et des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement) peuvent être observés.

b. Autres signes extra digestifs

1. Rhumatologiques : sont les plus fréquentes et concernent environ 20 % des patients atteints de MICI la symptomatologie peut varier d'une arthralgie commune, représentant la majorité des cas, à des arthrites aiguës, douloureuses. Ces arthrites sont non déformantes, périphériques ou axiales, et concernent essentiellement les coudes, les poignets, les chevilles et la ceinture sacro-iliaque. Un certain nombre de patients sont porteurs de spondylarthrite rhumatoïde ankylosante

2. Manifestations cutané-muqueuses : Les manifestations cutané-muqueuses observées au cours des MICI sont diverses, et concernent 15 % des patients. Elles sont corrélées au degré d'inflammation du tube digestif en a les aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum.

3. Troubles hépatobiliaires : sont conséquence d'une MICI sévère, induisant une malnutrition chronique. Les manifestations les plus fréquentes sont une stéatose hépatique rares cholangites sclérosantes.

4. Oculaires : uvéite antérieure, plus rarement épisclérite.

5. D'autres atteintes sont plus exceptionnelles : pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde.

6.1.2 Diagnostic Paraclinique

a. Biologie :

- anémie carenciel en fer pure ou inflammatoire : NFS ; CRP+ ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de -récepteur soluble de la transferrine
- Dosage d'auto-anticorps qui nous permet de différenciée entre RCUH et MC : type pANCA (perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) est retrouvée chez 60 à 80% des patients atteints de RCUH.
- Parfois en trouve syndrome de cholestase par dosage : ALAT, gamma-GT, les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.
- On note aussi l'importance des coprocultures avec recherche spécifique de Clostridium difficile au moment du diagnostic et en cas de poussée sévère ou résistante au traitement pour éliminer une surinfection, relativement fréquente dans la RCUH, nécessitant un traitement spécifique.

b. Endoscopie :

- L'endoscopie au cours de la RCUH a non seulement sa place dans le diagnostic positif et différentiel de la maladie en permettant la réalisation de biopsies, mais permet également d'évaluer la gravité des lésions dans les poussées sévères ainsi que l'étendue des lésions selon le score de UCEIS, de suivre la réponse au traitement, et de dépister la dysplasie et le cancer colorectal.
- L'aspect endoscopique caractéristique de la RCUH est une atteinte continue et homogène, commençant dès la jonction ano-rectale, s'étendant de façon rétrograde, plus ou moins loin vers l'amont et s'interrompant de façon assez brusque, avec une limite plutôt nette entre zone pathologique et zone saine.
- D'un point de vue macroscopique, la muqueuse est rouge, granitée, fragile, saignant au contact Dans les formes les plus sévères apparaissent des ulcérations de taille et de forme variable, parfois sévères (ulcères profonds mettant à nu la musculature, ulcères en puits, et parfois associés à des décollements muqueux)
- L'extension de la maladie est estimée par la classification de Montréal, et est importante pour la sélection du traitement, et le pronostic de la maladie.

•Donc l'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de RCH par étude anatomo-pathologique Elle est contre indiquée en cas de colectasie.

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

Tableau 3 : score d'UCEIC.

Extension	Anatomie
E1 : rectite	Atteinte limitée au rectum, ne dépassant pas la charnière. recto-sigmoïdienne.
E2 : colite gauche	Atteinte du colon distal, jusqu'à l'angle colique gauche
E3 : colite étendue (pancolite)	Atteinte au-delà de l'angle colique gauche

Tableau 4 : Classification de Montréal pour la RCUH.

c. Histologie :

Sur le plan histologique, le diagnostic de MICI repose quant à lui sur deux types de lésions :

- Des lésions architecturales, présentes dans 57 à 100% des RCUH avec atteinte des cryptes au niveau colique.
- Des modifications inflammatoires de la muqueuse diffus et transmuqueux, avec infiltrat du chorion surtout lympho-plasmocytaire.
- L'activité histologique de la maladie repose principalement sur la présence de polynucléaires neutrophiles dans les structures épithéliales.

d. Autres examens paracliniques :

- ASP et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë. ^[39]

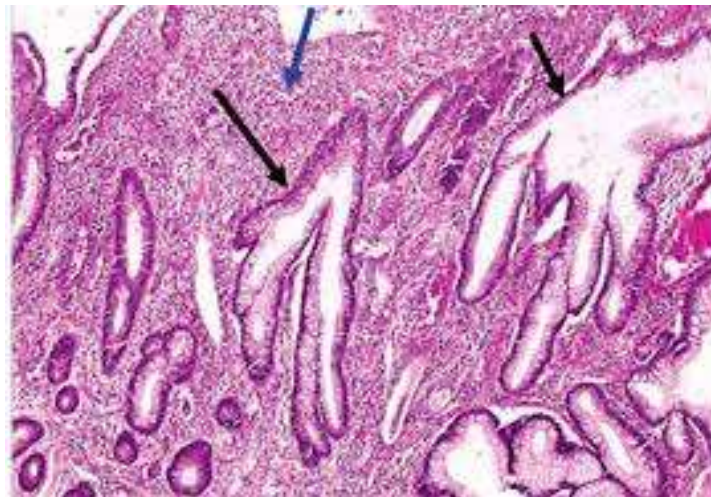


Figure 5 : Anomalie histologique au cours RCUH.

- Fleche noire : importantes déformations glandulaires.
- Fleche bleu : infiltrat cellulaire du chorion.

6.2 Diagnostic positive du Crohn

6.2.1 *Diagnostic Clinique*

a- Signes cliniques :

Les signes suivants sont diversement associés :

Signes digestifs : Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de la maladie

- Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale)
- Nausées, vomissements.
- Parfois, syndrome abdominal aigu, notamment tableau d'appendicite aiguë.
- Diarrhée, avec ou sans rectorragie, syndrome dysentérique.
- Signes Ano-périnéaux : douleurs, écoulement.

Signes généraux :

- Fatigue, amaigrissement, anorexie.
- Fièvre.
- Pâleur, dyspnée (anémie).

Chez l'enfant et l'adolescent : cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire.

Dans certaines formes de maladie de Crohn, non majoritaires, l'inflammation touche d'autres parties du corps et provoque :

- Des rhumatismes articulaires (inflammation des articulations du rachis et du bassin ou spondylarthrite) ;
- Des problèmes dermatologiques tels que les aphtes buccaux ou l'érythème noueux (boursoufflures de la taille d'une noix, dures, rouges et douloureuses, sur les jambes et les avant-bras) ;
- Une atteinte oculaire comme l'uvéite...

6.2.2 Diagnostic Paraclinique

a. Biologie :

- Anémie carenciel en fer pure ou inflammatoire : NFS ; CRP+ ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine
- État nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments : Albuminémie Vitamine B12 et folates sériques.
- Parfois en trouve syndrome de cholestase par dosage : ALAT, gamma-GT, les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.
- Dosage d'auto-anticorps qui nous permet de différenciée entre RCUH et MC : type ASCA (anti-Saccharomyces cervisiae) sont retrouvés chez 80 % des patients atteints de Crohn.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles.

b. Endoscopie :

Les examens endoscopiques sont indispensables à la qualification complète de l'atteinte luminale dans la MC, en permettant l'examen visuel direct de la muqueuse et le prélèvement de biopsies. Les lésions muqueuses ne sont pas spécifiques, mais elles présentent une grande valeur d'orientation diagnostique. Elles consistent essentiellement en ulcérations, d'étendue et de profondeur variable, siégeant en général en muqueuse normale ou subnormale. Il existe un continuum de lésions de gravité croissante, prenant la forme d'ulcérations aphtoïdes, puis étendues et serpigneuses, voire creusantes dans les formes sévères. Les pseudopolypes résultent d'un processus cicatriciel et peuvent eux-mêmes présenter des signes de reprise évolutive. Dans l'évaluation initiale de la MC, l'iléocoloscopie complète avec biopsies est indispensable au diagnostic positif et différentiel. De même, l'oeso-gastro-duodénoscopie avec biopsies devrait être effectuée systématiquement lors du diagnostic, une atteinte du tractus digestif supérieur étant présente dans plus de 5 % des cas

Début par l'examen proctologique qui peut révéler la présence d'ulcérations, de fissures anales ou d'un abcès.

L'iléo-coloscopie totale sous anesthésie générale permet un diagnostic topographique des lésions et la recherche des signes de gravité [40]. Elle occupe la place centrale. Elle permet de :

- Poser le diagnostic et de pratiquer des biopsies.
- Faire le bilan d'extension de la maladie ; pancolite ; colite segmentaire, rectite...
- Grader la sévérité endoscopique de la poussée (ulcères creusant, étendue...).
- Autoriser la pratique des gestes thérapeutiques (dilatation pneumatique).

- Permettre la surveillance.
- MC est caractérisée par une atteinte discontinue de la paroi intestinale, alternant des lésions souvent profondes avec des zones de muqueuse saine. Des biopsies sont effectuées. L'analyse anatomopathologique des prélèvements aide au diagnostic.

c. Histologie

MC se caractérise par des ulcérations longitudinales et fissuraires aiguës comblées de polynucléaires neutrophiles, créant des fissures au sein de la paroi iléale. Les lésions inflammatoires sont transmuraux, multifocales et segmentaires car séparées d'intervalles sains le long de l'intestin grêle. Les fissures profondes atteignent la musculature et peuvent se compliquer de fistules transmuraux et d'abcès intra-et/ou extra pariétal.

En effet, l'anomalie histologique spécifique de MC : est le granulome épithélioïde et géantocellulaire.

Peu spécifique : des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux.

L'examen histologique des pièces de résection iléale offre la possibilité de quantifier l'intensité de la poussée aiguë : 3 grades d'activité inflammatoire croissante (0-1-2) sont définis, prenant en compte la profondeur des infiltrats neutrophiliques.

d. Autres examens paracliniques :

L'exploration de l'intestin grêle peut faire appel à :

- Une échographie abdomino-pelvienne.
- Un transit baryté du grêle.
- Un entéroscan ou une entéro-IRM.
- Dans certains cas difficiles, un examen par vidéo capsule et/ou une entéroscopie.

L'exploration des éventuelles lésions de la région ano-périnéale, peut faire appel à :

- Une IRM ano-périnéale.
- Une écho-endoscopie.

Pour l'appréciation de complications abdominales liées à la maladie, on peut faire appel à :

- Une échographie abdomino-pelvienne.
- Un scanner abdomino-pelvien.
- Une IRM intestinale et/ou pelvienne.

L'ASP ne garde d'indication que dans le cadre de l'urgence. ^[41]

7. Diagnostic différentielle :

7.1 Comment faire la différence entre RCUH et MC :

Des tests médicaux sont nécessaires afin de déterminer si un patient souffre d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et d'écarter les autres causes des symptômes. ^[42]

	Caractéristiques typiques de la RCUH	Caractéristiques typiques de la MC
Cliniques	• Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux. • En général, diarrhées sanglantes.	• Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition. • Stomatite. • Masse abdominale. • Lésions péri-anales.
Endoscopiques et radiologiques	• Inflammation colique superficielle diffuse. • Atteinte du rectum mais peut être inégale. • Erosions et ulcères superficiels - Saignement spontané.	• Lésions asymétriques transmuraux - Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit. • Aspect pavimenteux, Ulcères longitudinaux, Fissures profondes.
Histopathologiques	• Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse. • Déformation de l'architecture des cryptes.	• Inflammation granulomateuse. • Fissures ou ulcères aphthoïdes présents, inflammation transmuraux fréquente.

Tableau 5 : Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCUH) et la maladie de Crohn (MC). ^[44]

7.2 Diagnostic différentiel d'une MICI :

Le diagnostic d'une MICI est, dans la majeure partie des cas, réalisé au cours d'un épisode de poussée. Un diagnostic précis et une description fine du stade de la maladie permettent de poser les indications adéquates en termes de traitement qu'il soit médical ou chirurgical. Le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes de colites qu'elles soient d'origine infectieuse ou non infectieuse, à fortiori quand il s'agit de la première poussée.

a. Colites d'origine infectieuse :

- 1. Bactérienne :** *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Yersinia* spp, gonococcie, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, mycobactérie atypique.
- 2. Parasitaire :** *Entamoeba histolytica*, *Cryptospora* spp, *Isospora* spp, *Trichuris trichura*, *Strongyloïdes*.
- 3. Virale :** Cytomégalovirus, herpès simplex (dans les proctites), VIH.
- 4. Fongique :** *Candida* spp, *Aspergillus* spp.

b. Colites d'origine non infectieuse :

- 1. Inflammatoire :** Diverticulite, colite microscopique, gastroentérite à éosinophiles, réaction du greffon contre l'hôte, radiothérapie, maladie de Behçet, sarcoïdose.
- 2. Toxique :** Diversion colique post-opératoire, perte de sels biliaires, iatrogène
(Usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien, usage ou abus de laxatifs, traitement par chimiothérapie).
- 3. Maligne :** Carcinome colo-réctal, carcinome de l'intestin grêle, tumeurs neuroendocrines, lymphome, métastases intestinales.
- 4. Vasculaire :** Colite ischémique, vascularite. ^[43]

	RCUH	MC
Diagnostics différentiels principaux	• Colite aiguë autolimitée (ASLC). • Colite amibienne. • MC • Cancer colorectal. • Syndrome de l'intestin irritable (SII) (s'il existe des signes inflammatoires, ce n'est pas un SII). • TB intestinale. • Entéropathie aux AINS.	• TB intestinale. • Maladie de Behçet. • RCUH. • Entéropathie aux AINS. • Syndrome de l'intestin irritable (SII). • Maladie cœliaque.
Autres diagnostics différentiels	Colite infectieuse, colite ischémique, colite post-actinique, maladie de Behçet, colite compliquée par VIH.	Colite ischémique, colite microscopique, colite post-actinique, colite de diversion, diverticulite chronique, entéropathie médicamenteuse, entérite à éosinophiles, lymphome intestinal, cancer colorectal.

Tableau 6 : Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. ^[44]

7.3 Diagnostic différentiel avec la tuberculose :

Fréquente au début du vingtième siècle, la tuberculose intestinale est devenue, au milieu du vingtième siècle, rare dans les pays développés, du fait de l'apparition des traitements antituberculeux, et de la diminution progressive des contaminations par *Mycobacterium bovis* (pasteurisation du lait, contrôles vétérinaires). ^[45]

Il est impératif d'exclure une tuberculose intestinale avant de poser un diagnostic de MICI.

L'hypothèse d'une association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et MICI n'a pas été prouvée.

- Dans les populations à haut risque, un traitement antituberculeux d'épreuve est justifié s'il n'a pas été possible d'exclure une TB, et les stéroïdes doivent être arrêtés.
- La séquence de symptômes dans la TB est la suivante : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée ;

dans la MC la séquence est la suivante : douleurs abdominales, diarrhée et fièvre (cette dernière est souvent absente).

- En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre TB et MC, l'évaluation de la TB est continue tandis que la MC connaît des rémissions et des récives.
- Une ascite et une hépatosplénomégalie peuvent être présentes dans une TB, toutes deux sont inhabituelles dans la MC. ^[44]

8. Complication et évolution :

8.1 RCUH :

a. Evolution :

Plusieurs études ont montré que l'évolutivité de la RCUH tend plutôt à diminuer au cours des années, diminution en partie liée à l'exclusion progressive des malades opérés. La probabilité de rechute dans l'année qui suit une poussée est plus élevée au début de la maladie, puis diminue après 10 ans d'évolution.

Environ un tiers des malades ne font pas de nouvelle poussée au cours des 10 premières années suivant la poussée inaugurale. L'intensité de cette poussée inaugurale ne permet aucun pronostic à long terme : une maladie très active au départ ayant fait discuter la chirurgie peut se calmer et ne pas récidiver avant plusieurs années ou avoir une évolution bénigne.

Cependant, l'extension de la colite est possible au cours du temps : 25 à 50% des patients avec atteinte colique gauche évoluent vers une atteinte pancolique. Ce qui est à prendre en compte puisque les patients avec une atteinte plus étendue ont tendance à avoir une maladie plus sévère.

b. Complications :

1. Perforation colique : Il s'agit d'une complication redoutable grevée d'une lourde mortalité. La fréquence varie de 2 à 8%. La colectasie prédispose à la perforation. Le risque de perforation est plus élevé dans les formes graves et les pancolites, même en l'absence de colectasie. La perforation survient plus fréquemment lors de la première poussée, probablement en raison de l'absence de fibrose pouvant marquer le processus de cicatrisation des poussées précédentes. La plupart des perforations surviennent dans le côlon gauche et plus

particulièrement le sigmoïde. La corticothérapie a été suggérée comme un facteur de risque de perforation colique mais quelques investigateurs trouvent que ceci n'est pas le cas. Toutefois, les corticoïdes peuvent être la source de retards diagnostique et thérapeutique car ils masquent la symptomatologie en réalisant un tableau de péritonite asthénique.

Le pneumopéritoine radiologique est un signe tardif. En présence d'une non-amélioration des symptômes et des signes généraux au bout de quelques jours de traitement médical optimal d'une colectasie, l'indication opératoire ne doit pas être différée.

2. La colite grave : C'est une complication gravissime de la poussée de la RCH. Elle est définie comme une dilatation colique dont la dimension critique varie en fonction du siège : au-delà de 5 cm au niveau du côlon gauche, au-delà de 7 cm au niveau du transverse et du côlon droit (sans obstacle sous-jacent). Il s'agit d'une complication qui met en jeu le pronostic vital.

L'incidence de la colite grave au cours de la RCH est estimée entre 1,6 et 13 %. Elle survient quand le processus inflammatoire s'étend au-delà de la sous-muqueuse dans la 76 musculuse ; le côlon perd sa capacité de se contracter et par conséquent se dilate. La colite grave survient le plus souvent chez les patients qui ont une pancolite. Elle serait plus fréquente lors de la première poussée ou au début de l'évolution de la maladie mais peut également constituer la manifestation révélatrice de la maladie.

Les aspects macroscopiques et histologiques sont ceux des rectocolites graves. Les agents pharmacologiques qui diminuent la motilité intestinale peuvent jouer un rôle favorisant ou aggravant dans la colite grave. Ce sont les drogues anticholinergiques, les dérivés opiacés, les neuroleptiques et les antidiarrhéiques. Pour cette raison, ces drogues ne doivent pas être prescrites lors des poussées de la maladie. Lors des poussées légères de la maladie, ces médicaments doivent être utilisés avec une grande prudence et il faut conseiller aux patients de les arrêter si les symptômes s'aggravent.

L'opacification colique et la colonoscopie constituent aussi des facteurs déclenchants temporaires de la colite grave. La distension du côlon avec la baryte et/ou l'insufflation de l'air pendant la coloscopie pourraient réduire le flux sanguin déjà limité dans la paroi colique. La distension rapide du côlon avec la baryte ou l'air peut forcer les bactéries et les autres contenus intestinaux à pénétrer dans la paroi colique ulcérée, provoquant une aggravation de l'inflammation colique.

Les critères de diagnostic de colite grave sont :

- l'évidence radiographique de la distension colique associée à au moins trois des quatre conditions suivantes : fièvre supérieure à 38,6 °C, rythme cardiaque supérieur à 120/min, leucocytose neutrophile supérieure à 10 500/mm³, anémie ;
- un signe de toxicité au moins doit être présent : déshydratation, confusion mentale, perturbations des électrolytes, hypotension ;
- l'examen physique du patient révèle une fièvre, un pouls rapide filant et une hypotension posturale ; l'abdomen est sensible et un météorisme peut être rencontré ; la dilatation colique cause une distension abdominale ; la diminution du péristaltisme est responsable du ralentissement du transit intestinal et du silence anormal à l'auscultation abdominale ; en cas de perforation, la défense pariétale peut manquer ou être masquée par le météorisme ;
- la radiographie d'abdomen sans préparation permet de porter le diagnostic. Cet examen doit être répété de façon biquotidienne afin de préciser l'évolution de la colite grave ; celle-ci se présente sous la forme d'une dilatation colique intéressant la totalité du côlon ou est parfois limitée au côlon transverse (le gaz tend à s'accumuler dans la partie la plus haute du côlon qui est le transverse quand le patient est en position couchée). Lorsqu'une image de double contour gazeux est présente, elle traduit le risque de perforation.

Les patients atteints de colite grave peuvent être anémiques en raison de la perte sanguine et présentent habituellement une leucocytose neutrophile. L'hypokaliémie et l'hypoalbuminémie (dues à la perte du potassium et à une diarrhée éventuelle) peuvent être également rencontrées.

Le traitement médical consiste à réduire le risque de perforation et à restaurer l'activité motrice normale du côlon rapidement. Le patient est gardé à jeun et un tube nasogastrique est placé. L'aspiration nasogastrique réduit la quantité de gaz et de liquide intestinal. Le patient est également mis sous perfusion intraveineuse pour la correction des troubles hydroélectrolytiques. Une antibiothérapie à large spectre peut être également prescrite ; un traitement par la prednisone (40 mg/j) peut être tenté.

Les signes d'amélioration sont la diminution du périmètre abdominal et le retour du péristaltisme. La détérioration est marquée par le développement d'une sensibilité à la palpation et d'un rebond, augmentation du périmètre abdominal et un collapsus cardiovasculaire. Les signes de perforation peuvent être perçus. La persistance d'une fièvre au-delà de 48 heures, malgré une corticothérapie à grande dose, suggère une perforation ou un abcès. Si le patient ne s'améliore pas cliniquement, après un traitement médical de 48 heures, le risque de perforation augmente et l'intervention chirurgicale est alors indiquée.

La mortalité est élevée, entre 13 et 21 %, et beaucoup plus élevée dans certaines séries suite au retard de diagnostic et de la mise en oeuvre du traitement. La mortalité opératoire passe de 2 % en cas de colite grave sans perforation à 44 % 78 en présence d'une perforation.

La colite grave est donc une urgence qui nécessite une surveillance médicochirurgicale étroite et où la décision de l'intervention chirurgicale ne doit pas être retardée si le patient ne répond pas au traitement médical après les premières 24 ou 48 heures.

3. Hémorragie digestive basse massive : Elle concerne les formes graves et constitue rarement à elle seule une indication chirurgicale. Elle nécessite des transfusions et cède habituellement au traitement médical.

4. Septicémie.

5. A long terme, la cancérisation surtout dans les atteintes étendues à droite après 8-15 ans d'évolution

8.2 Maladie de Crohn :

a. Evolution :

L'évolution de la maladie de Crohn se fait le plus souvent par poussées séparées de périodes de rémission plus ou moins longues, parfois sur un mode presque continu avec exacerbations ; la guérison spontanée est considérée comme exceptionnelle.

Les poussées évolutives sont moins nettes que dans la RCH mais existent néanmoins : l'indice de Best permet de chiffrer le niveau d'activité de la maladie. ^[47]

b. Complications :

Les complications les plus fréquentes sont :

1. Les sténoses : Leur manifestation la plus typique est le syndrome de König. Celui-ci comprend une douleur postprandiale tardive, favorisée par la prise de résidus, de siège fixe (généralement la fosse iliaque droite mais parfois épigastrique), d'intensité rapidement progressive, associée à un météorisme, des borborygmes et une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. En pleine phase douloureuse, l'examen révèle des signes de dilatation digestive, parfois un péristaltisme visible. La reconnaissance du syndrome de König est souvent tardive, lorsque survient un épisode occlusif typique, parfois lié à une ingestion inhabituellement abondante d'aliments riches en fibres. Le traitement médical est généralement efficace.

2. Les lésions anopérinéales et fistules : Leur présence est un argument majeur pour le diagnostic de MC. Les lésions anopérinéales (LAP) sont plus fréquentes en cas d'atteinte rectale, et l'état du rectum conditionne l'efficacité de leur traitement. On les classe physiopathologiquement en lésions primaires d'origine inflammatoire (ulcérations et fissures), et lésions secondaires, résultant de l'infection des lésions ulcérées primaires (fistules et abcès). Les lésions tertiaires (sténoses) sont la conséquence des lésions primaires et secondaires.

3. Les abcès, les fistules et suppurations intra-abdominaux : Ils sont la conséquence de fistules internes et siègent volontiers en amont de zones sténosées. Ils peuvent se révéler par des douleurs fixes, lancinantes, associées ou non à une masse abdominale, et généralement accompagnées de manifestations systémiques marquées.

4. Inflammation pariétale : La diarrhée en est la manifestation cardinale. Ses caractéristiques dépendent de la localisation des lésions : diarrhée d'allure motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire, diarrhée glairo-sanglante d'allure sécrétoire en cas de lésions coliques étendues ; exsudations mucopurulentes, voire syndrome rectal isolé, en cas de rectite ou de colite distale.

D'autres mécanismes peuvent la provoquer : diarrhée cholérique après résection iléale courte ; diarrhée par malabsorption après résection étendue du grêle (avec stéatorrhée franche) ou en rapport avec une colonisation bactérienne chronique du grêle en amont d'une sténose. Les hématochézies en rapport avec des ulcérations coliques sont fréquentes (près de 50 % des formes coliques et 25 % des formes iléocoliques), alors que les hémorragies massives sont rares (1 à 2 %), mais graves car récidivantes.

L'inflammation pariétale peut en outre provoquer une douleur permanente, dont le siège se rapporte approximativement à la zone atteinte. Les épreintes, caractérisées par des douleurs à type de crampes, généralement en fosse iliaque gauche, précédant immédiatement les exonérations et soulagées par elles, traduisent la présence de lésions du rectosigmoïde.

L'inflammation pariétale tend à provoquer une hypertrophie de la graisse mésentérique et une agglutination des anses digestives. Il peut en résulter une masse abdominale palpable, souvent sous la forme du classique « boudin » sensible en fosse iliaque droite.

5. Les hémorragies (plus rarement).

En cas de maladie de Crohn colique, la colite aigue grave avec parfois colectasie.

A long terme, le risque de cancer colique, en cas d'atteinte étendue et ancienne du colon, est plus élevé que dans la population générale. De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est accru par rapport à celui, spontanément bas, de la population générale ;

Chez l'enfant, le retard staturo-pondéral est fréquent. ^[46]

<i>CROHN</i>	<i>RCUH</i>
•Fistules : ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro- vésicales. •Abcès (anal, abdominal). •Perforation en péritoine libre. •Sténose (iléale). •Hémorragie (rare). •Délabrement sphinctérien anal (incontinence). •Dénutrition. •Retard staturo-pondéral, retard pubertaire (enfant). •Syndrome du grêle court (résections étendues). •Hépatopathies. •Colite inflammatoire aiguë grave •Cancer (grêle, colon) : risque peu important, ne nécessitent pas de surveillance spécifique.	• Colectasie. • Perforation. • Hémorragie profuse. • Hépatopathies. • Colite inflammatoire aiguë grave. • Cancer : risque relatif important (x 10), dépend de l'âge de survenue et de l'étendue, nécessite une surveillance des formes anciennes et étendues par coloscopie systématique.

Tableau 7 : comparaison entre les complications des deux MICI. ^[48]

8.3 Cancer colorectal (CCR) :

Les facteurs de risque :

1. **Durée d'évolution de la maladie :** La durée d'évolution de la maladie est le facteur de risque le plus important de CCR dans les MICI. Avant 8 à 10 ans d'évolution, le risque de cancer n'est pas supérieur à celui de la population générale.
2. **Étendue de la maladie :** L'étendue de l'atteinte colique a été clairement identifiée comme un facteur de risque indépendant de CCR. Le risque est surtout élevé dans les pancolites (RR : 14,8), intermédiaire dans les colites gauches (RR : 2,8) et non élevé dans les proctites.
3. **Antécédent familial de CCR :** Un antécédent familial de CCR augmente, comme dans le cancer sporadique, le risque de cancer colique aussi bien dans la RCH que dans la MC.
4. **Association d'une CSP à la RCH :** Une étude néerlandaise retrouvait un risque de CCR majoré à 14 % à 10 ans et à 31 % à 20 ans chez les patients atteints de CSP, contre 2 % chez les patients ne présentant pas de MICI.
5. **Une inflammation chronique du colon clinique ou histologique :** Dans la RCH, la cicatrisation muqueuse à long terme pourrait réduire le risque de dysplasie.
6. **La présence de pseudopolypes inflammatoire.**
7. **Un âge jeune au diagnostic.**
8. **Dysplasie :** La dysplasie se définit par un ensemble de modifications cytologiques et histologiques épithéliales précédant le développement d'un adénocarcinome. Le diagnostic de dysplasie dans une MICI doit être confirmé par un deuxième anatomopathologiste

III. PRISE EN CHARGE DES MICI

1. Critères de choix thérapeutique :

Les objectifs thérapeutiques ont progressivement évolués avec le temps, avec d'abord pour objectif le soulagement des symptômes digestifs ou extra-digestifs, ainsi que l'obtention d'une rémission clinique.

Puis, depuis les années 2000, l'objectif de traiter la maladie afin d'obtenir une cicatrisation muqueuse est apparu, celle-ci étant associée à une diminution du nombre d'hospitalisations, de rechutes de la maladie, d'apparition des complications, et la chirurgie qui est réservée aux patients présentant des complications et à ceux ne répondant pas au traitement médical. ^[49]

Le traitement des MICI est d'abord et avant tout médical dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation des lésions, de l'évolution de la maladie, ainsi que de la sévérité et de l'étendue des lésions.

D'une manière générale, les stratégies thérapeutiques sont similaires dans la MC et dans la RCUH, et font appel aux mêmes médicaments.

Cependant, la réponse au traitement médical est plus faible pour la MC comparativement à la RCUH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie pour les patients porteurs de MC. De même, la chirurgie peut être curative dans la RCUH, alors qu'elle ne sera que palliative pour la MC.

Suite au diagnostic de MC ou de RCUH, un traitement médical est proposé d'emblée. ^[50] En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés :

1.1 Step-up : (stratégie ascendante)

C'est La stratégie de traitement actuellement recommandée avec incrémentation des traitements « à la demande » en fonction de la réponse thérapeutique et de l'évolutivité de la maladie. Ainsi, il est proposé de traiter les poussées de faible gravité par antibiotiques et/ou 5ASA ; de traiter les poussées moyennes ou sévères par corticoïdes ou assistance nutritionnelle ; de réserver les immunosuppresseurs aux maladies sévères, très évolutives ou corticodépendantes et finalement de n'utiliser les anti-TNF qu'après échec de cette escalade thérapeutique.

1.2 Top-down : (stratégie agressive)

Associant immunosuppresseurs et corticoïdes dès la première poussée, s'est révélée entraîner une rémission sans corticoïde à 1 an chez plus de 90 % des enfants contre environ 50 % des enfants suivant une stratégie *step-up*.

La stratégie de traitement actuellement recommandée est une stratégie ascendante (*step-up*) avec incrémentation des traitements « à la demande » en fonction de la réponse thérapeutique et de l'évolutivité de la maladie. Ainsi, il est proposé de traiter les poussées de faible gravité par antibiotiques et/ou 5ASA ; de traiter les poussées moyennes ou sévères par corticoïdes ou assistance nutritionnelle ; de réserver les immunosuppresseurs aux maladies sévères, très évolutives ou corticodépendantes et finalement de n'utiliser les anti-TNF qu'après échec de cette escalade thérapeutique.

Cette première étude publiée en 2000 a fait couler beaucoup d'encre. Les partisans de la stratégie *top-down* mentionnent que les enfants traités à fortes doses expérimentent moins de poussées et ont donc une meilleure qualité de vie.

Les partisans de la stratégie *step-up* avancent au contraire que près de 50 % des enfants sont sur-traités avec un risque notable de complications iatrogènes sans bénéfice individuel prouvé et avec un coût plus élevé. La discussion sur ce rapport bénéfice/risque reste toujours d'actualité même si les arguments ont progressé dans les deux camps. ^[51]

2. TRAITEMENT MÉDICAL :

Le traitement médical des MICI porte sur trois objectifs :

- la réduction de l'inflammation locale.
- le traitement des manifestations liées à la maladie aiguë (déshydratation, douleurs).
- le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extra-digestives, pathologies induites).

Le traitement médical des MICI est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Pour la majorité des traitements, la voie entérale reste la voie d'administration privilégiée, soit per os soit par voie rectale en fonction du stade évolutif et de la localisation des lésions. Cependant certains médicaments nécessitent une administration parentérale, ou d'autres utilisés classiquement par voie entérale, peuvent être administrés par voie parentérale, afin d'accroître leur biodisponibilité et leur rapidité d'action.

2.1 LES GLUCOCORTICOIDES :

2.1.1 Introduction :

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone naturelle synthétisée dans la zone corticale (externe) des glandes surrénales à partir du cholestérol.

La cortisone, découverte en 1935, a transformé l'évolution de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes qui étaient auparavant constamment mortelles.

Depuis, la cortisone a été abandonnée au profit de nouvelles molécules encore plus efficaces et provoquant moins d'effets secondaires ; de nombreux progrès ont été faits pour prévenir ces derniers.

La prévention des possibles complications passe par une sorte de check-up comprenant tout d'abord :

- la quantification du tabagisme, la mesure du poids, de la taille, de la tension artérielle, du pouls, l'étude du fonctionnement du cœur...
- Des prises de sang sont aussi demandées à la recherche d'un diabète ou d'un pré diabète [glycémie à jeun et après un repas riche en sucres (glycémie dite postprandiale) et le dosage de l'hémoglobine glyquée], d'une anomalie des graisses (cholestérol, triglycérides), d'une hépatite virale...
- La découverte d'un facteur de risque de la corticothérapie générale : obésité, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome, diabète ou pré diabète, hypercholestérolémie et/ou hypertriglycérémie, ostéoporose.... nécessite une consultation auprès du spécialiste concerné (cardiologue, endocrinologue, rhumatologue, gynécologue..) pour mise en route rapide d'un traitement spécifique avant le début de la corticothérapie générale si possible.
- La découverte d'un facteur favorisant les complications des corticoïdes, ce que nous appelons une contre-indication relative, ne doit pas faire renoncer à la corticothérapie générale. C'est néanmoins dans ces cas que l'on peut être amené à proposer d'emblée des immunosuppresseurs en association à la corticothérapie générale, en espérant pouvoir baisser les doses de corticoïdes plus vite, dès que les immunosuppresseurs deviennent efficaces. Les complications des immunosuppresseurs s'ajoutent alors à celles des corticoïdes. ^[62]

Les corticoïdes sont des médicaments qui présentent des propriétés anti-inflammatoires puissantes, c'est pourquoi ils sont prescrits dans le traitement des poussées des MICI.

On a deux classes de corticoïdes sont utilisées dans ces maladies :

a- les corticoïdes classiques.

b- Les corticoïdes qui ont essentiellement une action locale intestinale.

1. CORTICOÏDES CLASSIQUES

Les corticoïdes classiques sont le plus souvent utilisés par voie orale pour traiter les poussées des MICI d'intensité moyenne à sévère.

Ils sont d'abord prescrits à forte dose pour faire régresser les symptômes, puis les doses sont réduites progressivement, par paliers, après quelques semaines. C'est ce qu'on appelle le "sevrage".

Dans les formes de MICI limitées au rectum ou à la partie terminale du côlon, les corticoïdes classiques peuvent être administrés par voie rectale (lavement, mousse, suppositoire).

1.1 Avantage :

Les corticoïdes classiques constituent le traitement le plus rapidement efficace, quelle que soit la région du tube digestif atteinte. Quand la poussée est d'intensité moyenne à sévère.

1.2 Inconvénients :

Les corticoïdes classiques peuvent provoquer des effets indésirables parce qu'ils passent dans la circulation sanguine. Ces effets s'observent surtout lors de traitements à forte dose et prolongés. Lors d'une prescription limitée au traitement d'une poussée de MICI (c'est-à-dire pendant quelques semaines), Ils sont parfois responsables de :

Prise de poids, d'un gonflement du visage, d'une surexcitation avec insomnie et d'une acné. Ces manifestations disparaissent après l'arrêt du traitement.

Modifications de l'aspect physique sont possibles en cas de traitements prolongés : vergetures, augmentation de la pilosité, atrophie de certains muscles.

Peuvent aussi déstabiliser un diabète, aggraver une hypertension artérielle et faciliter certaines infections en diminuant les défenses immunitaires de l'organisme. Lorsqu'ils sont pris pendant plusieurs mois, ils peuvent entraîner une déminéralisation des os et, chez l'enfant, un retard de croissance.

Corticodépendance : Pendant la prise de ces médicaments, les glandes surrénales se mettent au repos. À l'arrêt du traitement, si celui-ci a été prolongé, il faut vérifier par des tests qu'elles reprennent bien une activité normale. Un traitement par corticoïdes classiques est parfois difficile à arrêter car les symptômes réapparaissent dès que les doses sont diminuées.

1.3 Précautions à prendre :

Les corticoïdes classiques doivent être pris de préférence en une seule fois le matin pour ne pas perturber le sommeil, et pour éviter tout risque de rechute et d'insuffisance surrénalienne Il ne faut jamais les arrêter brutalement.

Il ne faut pas trop manger et réduire les aliments qui font grossir (graisses, sucreries...) Pour éviter la prise de poids et le gonflement. La prise de calcium et de vitamine D est nécessaire dans les traitements prolongés pour prévenir la déminéralisation osseuse. Les vaccins "vivants" (tels que ceux par exemple contre la rubéole, la rougeole, la fièvre jaune) sont interdits.

2. CORTICOÏDES À ACTION INTESTINALE LOCALE

Ces corticoïdes ne passent que très peu dans la circulation sanguine. Ils sont donc mieux tolérés que les corticoïdes classiques, même en cas de traitements prolongés. Même si des effets indésirables comparables à ceux des corticoïdes classiques peuvent être observés, ceux-ci sont deux fois moins fréquents.

Ces médicaments ne peuvent pas servir à traiter toutes les formes de MICI. Ils sont réservés au traitement des poussées de la maladie de Crohn de l'adulte, d'intensité légère ou modérée, touchant la fin de l'intestin grêle et/ou la partie initiale du gros intestin (région iléo-colique droite).

Ils s'administrent par voie orale. Les gélules qui les contiennent sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la muqueuse intestinale atteinte. L'arrêt du traitement doit se faire en diminuant progressivement les doses. ^[63]

2.1.2 Les effets des glucocorticoïdes :

a) Les effets centraux : Les glucocorticoïdes diminuent la douleur et pourraient avoir un effet sur la diminution de la fatigue et la perception de la douleur.

b) Les effets anti-inflammatoires : Les glucocorticoïdes peuvent diminuer les réactions inflammatoires au niveau du muscle.

c) Les effets métaboliques : Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de glycogène musculaire, et favorisent l'utilisation des lipides. montré que, chez des sujets sains ayant pris pendant six jours de la prédisons orale à 0,5mg/kg/j, l'IGF1 a augmenté de 35 % à l'issue de cette corticothérapie Il s'agit donc bien d'un facteur d'anabolisme musculaire.

d) Les effets ergogènes : Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24h) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice). [64]

2.1.3 Les effets indésirables :

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement mais aussi terrain physiopathologique du malade. Donc les principes effets indisérables sont :

a) Hypercorticisme iatrogène : l'excès de corticoïdes exogène à surtout des effets systémiques Ses principales cibles sont l'os, les muscles et tendons, et le tissu adipeux entrain :

- une obésité facio-tronculaire.
- une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (œdèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralocorticoïde.
- une intolérance au glucose, d'où l'éventuelle révélation ou décompensation d'un diabète ;
- une hyperlipidémie, qui à long terme contribuerait au développement de l'athérosclérose ;

- des manifestations cutanées, fréquentes lors d'un traitement prolongé même à faible dose, consistant en une atrophie cutanée, une fragilité de la peau et des capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses) surtout marquée chez les personnes âgées, une acné, une hypertrichose, des vergetures, des folliculites, un retard à la cicatrisation des plaies.

- un retard de croissance chez l'enfant.

Finalement, la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut aboutir à une insuffisance ou une atrophie surrénale.

b) Risque infectieux : due à l'effet anti inflammatoire des corticoïdes surtout à partir de 20 mg par jour d'équivalent prednisone entrain un état d'immunodépression. Il peut s'agir de la reviviscence d'une infection latente, « enclose » (tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona, etc.) ou d'une surinfection. La sémiologie d'appel des surinfections est souvent pauvre : il faut en évoquer l'hypothèse devant toute fièvre isolée persistante. Comme les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, cette perturbation biologique ne saurait constituer à elle seule un argument en faveur d'un processus septique.

c) Manifestations neuropsychiques : Les corticoïdes aux posologies élevées, généralement supérieures à 40 mg par jour d'équivalent prednisone exercent une action insomniante et excitatrice chez certains patients peuvent aussi provoquer des troubles psychiatriques (dépression, délire, hallucinations, agitation maniaque) de survenue précoce

d) Complications digestives : les corticoïdes peuvent induire certains symptômes digestifs comme des douleurs/crampes au niveau de l'estomac (dyspepsie) ou des régurgitations acides .favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé. Le risque d'ulcère de l'estomac, inflammation du pancréas, infection du colon) est beaucoup plus faible, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS.

e) Complications oculaires : La cataracte postérieure sous-capsulaire est une complication tardive, mais commune (> 10 %) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé. Les glaucomes sont bien plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).

f) Complications cardiovasculaires : La corticothérapie au long cours augmente le risque de mortalité cardiovasculaire. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, le risque est réel et augmente en fonction de la dose journalière (risque au-dessus de 0,15 mg/kg/j).

EFFETS SECONDAIRES	COMMENTAIRES
<u>Modifications de l'apparence et de la peau</u> • Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque • <i>Acné</i> • <i>Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies</i>	• Secondaires à la stimulation de l'appétit, à une redistribution et à une accumulation de la graisse du corps, ils sont complètement réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement et ne sont pas influencés par le régime sans sel • L'acné, plus fréquente chez les jeunes patients, est facilitée par les corticoïdes et régresse à leur arrêt. • Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable progressivement la dose de corticoïdes
<u>Effets osseux :</u> • <i>Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou tassements vertébraux</i> • <i>Ostéonécrose : destruction osseuse, engendrant au voisinage d'une articulation</i> • - <i>Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant</i>	• Favorisée par la maladie par elle-même, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Son dépistage se fait en mesurant la densité de l'os par une radiographie particulière, appelée absorptiomètre ou densitomètre osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible. • Rare et révélée par une douleur osseuse souvent intense et brutale
<u>Effets oculaires :</u> - <i>Cataracte, glaucome</i>	Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.
<u>Troubles psychiques :</u> • Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie • Très rarement : délire, hallucinations	• Fréquents, souvent gênants, mais réversibles à l'arrêt du traitement • Imposent la diminution rapide des doses et sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique préexistante
<u>Diabète</u>	Principalement chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète
<u>Hypertension artérielle</u>	Surtout chez les patients prédisposés
<u>Fréquence accrue des infections</u> notamment candidoses, zona, herpes	Assez rare en réalité.
<u>Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement</u>	Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt d'un traitement, souvent prolongé. Elle peut avoir des conséquences graves, ce qui justifie de ne jamais interrompre brutalement la corticothérapie. Elle traduit la mise en sommeil de la glande surrénale sous l'effet des corticoïdes. La reprise de la fabrication du cortisol (hormone naturelle) peut, dans certains cas, demander plusieurs mois. Elle est évaluée en réalisant un « test au synacthène® ». Le risque est prévenu en administrant temporairement de l'hydrocortisone, qui correspond à la cortisone naturelle.

Tableau 8 : les effets indésirables de corticothérapie. [66]

2.1.4 Contre-indications :

Il n'existe aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale. Toutefois, ce traitement est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes :

- une infection générale ou locale, articulaire ou de voisinage, y compris cutanée.
- pathologie psychiatrique sévère encore non contrôlée par un traitement.
- hypersensibilité à un des constituants (ex : lactose pour le Cortancyl[®], aspartam pour la forme orodispersible du Solupred).
- en cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée mais un traitement antiulcéreux est souvent associé
- lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications bien que le traitement puisse entraîner leur déséquilibre.
- Certaines précautions doivent être prises lors de l'association avec les anticoagulants, Notamment pour les gestes au niveau rachidien. ^[65]

2.1.5 Mode d'utilisation et efficacité :

Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl) et la prednisolone (Solupred[®]) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (voie intramusculaire ou intraveineuse), par exemple le Solumédrol[®] ou le Célestène[®].

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam[®]), de lavements (Betnesol[®] ou lavements reconstitués de Solupred[®]) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred[®]). En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de quelques semaines avec 40 à 60 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose, en faisant des «paliers» de 10 ou 5 mg, chaque semaine.

Il ne faut pas interrompre un traitement corticoïde brutalement pour deux raisons :

- Cela favorise les rechutes de la maladie.
- Il existe un risque d'insuffisance surrénalienne.

2.1.6 Précautions d'emploi :

Les véritables précautions à l'emploi des corticoïdes sont rares : infections évolutives sévères, glaucome et cataracte, ainsi que certaines maladies psychiatriques. Le diabète n'est pas une contre-indication absolue, mais les corticoïdes risquent de le déséquilibrer temporairement, ce qui justifie parfois d'utiliser des injections d'insuline. Il faut éviter ou limiter l'usage des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère. [67]

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthyprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

Tableau 9 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes. [65]

2.1.7 Grossesse et allaitement :

Les corticoïdes peuvent être nécessaires pour traiter une poussée de MICI pendant la grossesse et restent aujourd'hui le traitement de 1re ligne dans cette situation [68].

La 11-béta-hydroxygénase placentaire métabolise rapidement la prednisone et la prednisolone et le fœtus n'est ainsi exposé qu'à environ 10 % de la dose maternelle.

Une association entre l'exposition aux corticostéroïdes au cours du premier trimestre et les fentes palatines chez le nouveau-né a été décrite, mais les études sur les patientes souffrant de MICI traitées par corticostéroïdes pendant la grossesse n'ont pas confirmé ces données et une méta-analyse récente n'a montré aucune augmentation du risque d'anomalie congénitale majeure à la suite d'une exposition aux corticostéroïdes intrautérins [69].

Enfin, les données issues de l'étude PIANO (étude observationnelle prospective multicentrique menée auprès de femmes enceintes atteintes de MICI et de leurs nourrissons), incluant 969

femmes atteintes de MICI exposées à des corticoïdes oraux ou intraveineux pendant la grossesse, ne montrent aucune augmentation du risque d'infections néonatales, de retard de développement ou d'anomalies congénitales ^[70].

Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes pendant la grossesse était associée à une probabilité accrue de développer un diabète gestationnel chez la mère et un faible poids de naissance chez les nouveau-nés. Le budésonide est un corticostéroïde aux données pharmacologiques intéressantes (métabolisme de premier passage hépatique élevé et moindres effets secondaires systémiques), mais on dispose de très peu de données publiées chez la femme enceinte.

Une série de huit patientes traitées par budésonide pour une maladie de Crohn pendant la grossesse n'a montré aucune complication de la grossesse ^[71].

Les corticoïdes peuvent donc être utilisés à tout moment de la grossesse, les risques liés à leur utilisation étant très faibles et largement contre balancés par le bénéfice pour la mère et le fœtus à obtenir le contrôle rapide d'une poussée inflammatoire de MICI.

Les corticoïdes ont été détectés à de faibles concentrations dans le lait maternel et peuvent être utilisés pendant l'allaitement. Afin de limiter l'exposition du nouveau-né, on peut recommander de respecter un délai de 4 heures entre la prise du traitement et la tétée, en particulier pour des doses supérieures à 50 mg/jour. ^[68]

2.2 LES DERIVES AMINOSALICYLES :

2.2.1 Introduction :

Les dérivés de l'acide aminosalicylique (4-ASA et 5-ASA) ou aminosalicylés sont utilisés depuis de très nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	® Salazopyrine	• Orale à 500 mg.
Mésalazine	® Fivasa	• Orale à 400 et 800 mg. • Suppositoire à 500 mg.
Mésalazine	® Pentasa	• Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g. • Solution pour lavement à 1 g.
Mésalazine	® Rowasa	• Orale à 250 et 500 mg. • Suppositoire à 500 mg.
Olsalazine	® Dipentum	• Orale à 250 mg et 500 mg.

Tableau 10 : noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicylique ^[52]

2.2.2 Mode d'action :

Les aminosalicylés exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients. Ils n'ont aucun lien avec les médicaments de la famille de la cortisone, ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés pour les douleurs et les rhumatismes. ^[53]

2.2.3 Indications :

2.2.3.1 Rectocolite hémorragique :

Ils ont montré leur efficacité en cas de poussées d'intensité faible à modérée mais ils ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie. Les dérivés aminosalicylés sont également utiles dans le traitement au long cours (traitement d'entretien) en cas d'atteinte du côlon gauche ou de l'ensemble du côlon

Par voie orale à la dose de 2 à 4 g par jour pendant 1 à 2 mois, sous forme de suppositoires (1 à 3 suppositoires par jour), sont efficaces en cas d'atteinte limitée au rectum. Sous forme de lavements (1 à 2 lavements par jour), ils le sont dans les atteintes du rectum ou de la partie gauche du côlon (côlon sigmoïde et côlon gauche). Il est souvent utile d'associer des traitements par voie orale et par voie rectale, en particulier lorsque les lésions touchent l'ensemble du côlon.

Les aminosalicylés sont efficaces aussi pour diminuer le risque de rechute de la rectocolite hémorragique. Le traitement doit être pris de façon régulière et à dose adéquate (variable d'un patient à l'autre). Des études ont en effet bien montré qu'une prise irrégulière était plus souvent associée à un risque de rechute. Il est aussi probable que ce traitement diminue le risque de cancer du côlon au cours de la rectocolite hémorragique. Ils ont un rôle aussi dans la prévention de la dégénérescence.

2.2.3.2 Maladie de Crohn :

Dans les nouvelles recommandations les 5-ASA n'ont aucune indication dans le schéma thérapeutique de MC.

2.2.4 Effets secondaires :

Les aminosalicylés sont le plus souvent très bien tolérés. Cependant, comme tous médicaments, ils sont susceptibles, dans de rares cas, de provoquer des effets secondaires. En moyenne, à l'exception de la Salazopyrine®.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

- Maux de tête, nausées, vomissements (généralement en début de traitement et disparaissant par la suite), perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude et diarrhée.
- Exceptionnellement des allergies sont possibles. Elles peuvent se traduire par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, ou encore des pneumopathies.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (risque inférieur à 1/500) ; aussi une surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (deux fois par an) est recommandée.

Par voie rectale on peut parfois également observer des réactions d'intolérance locale : difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, démangeaisons, douleurs anales ^[54].

- Certains cas particuliers :

La Salazopyrine® : a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus du 5-ASA.

Certains sont liés à la dose, d'autres (allergiques) ne le sont pas :

1) Liés à la posologie : perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration brune ou orangée des urines.

2) Non liés à la posologie (allergique) : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution des globules blancs ou des plaquettes sanguines.

On peut aussi observer une diminution du nombre des spermatozoïdes, responsable d'une baisse de la fertilité chez l'homme, régressive à l'arrêt du traitement.

La Salazopyrine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et de

Déficit en une enzyme, la G6PD (Glucose 6-phosphate déshydrogénase). ^[55].

Interactions médicamenteuses : Globalement, les aminosalicylés ne modifient pas l'action d'autres médicaments, à l'exception de la Salazopyrine qui a des interactions avec les anticoagulants de type antivitamines K, les Sulfamides hypoglycémiants utilisés dans le traitement du diabète (risque de potentialisation), et la digoxine (réduction de la digoxinémie). ^[56]

2.2.5 Grossesse et allaitement :

Les aminosalicylés, ou dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) comprenant la sulfasalazine et la mésalamine/mésalazine sont une des classes de médicaments les plus anciennes pour le traitement des MICI. La plupart des études ont confirmé l'innocuité de l'utilisation du 5-ASA pendant la grossesse.

Une étude portant sur 1 703 enfants nés de femmes atteintes de MICI n'a révélé aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales associées à une exposition aux 5-ASA pendant la grossesse ^[57], y compris pour des doses supérieures à 3 g/jour.

En outre, une méta-analyse incluant 642 femmes enceintes exposées à des médicaments à base de 5-ASA n'a montré aucune augmentation du risque de mortinatalité, d'anomalies congénitales, d'accouchement prématuré, d'avortement spontané ou de faible poids à la naissance [58].

Une seule étude avait rapporté un cas de néphropathie fœtale avec insuffisance rénale chez un enfant dont la mère avait reçu de la mésalazine à une dose de 4 g/jour [59] : il est donc conseillé de ne pas dépasser la dose de 2 à 3 g/jour ou de réaliser une surveillance échographique du fœtus lorsque la dose ne peut pas être réduite.

Un médicament contenant du 5-ASA doit cependant faire l'objet de précautions particulières : la sulfasalazine (Salazopyrine©) inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique. Ainsi, les patientes traitées par sulfasalazine doivent prendre 2 mg d'acide folique par jour avant la conception et pendant la grossesse pour prévenir les risques d'anomalies de fermeture du tube neural. [60]

Les 5-ASA sont excrétés dans le lait maternel, le plus souvent à faible concentration, tandis que la sulfasalazine est excrétée à environ 30 % de la concentration plasmatique maternelle. Deux cas de diarrhée ont été rapportés chez des nourrissons exposés à la mésalazine, mais dans l'ensemble, cette classe pharmacologique est considérée comme sûre pendant la période d'allaitement. [61]

2.3 IMMUNOSUPPRESSEURS

2.3.2 Introduction :

Les médicaments qui diminuent les réactions du système immunitaire, ou immunosuppresseurs et ceux qui empêchent la multiplication cellulaire (antimitotiques) sont de plus en plus utilisés dans les MICI. Un traitement immunosuppresseur (IS) est utilisé un jour ou l'autre chez près des 3/4 des patients atteints de maladie de Crohn (MC) et une partie plus faible chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH). Il s'agit principalement les analogues des purines (azathioprine (Imurel ®) ou 6 mercaptopurine (Purinéthol ®) le méthotrexate et la ciclosporine.

2.3.3 Indication :

a. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine (analogues des purines) sont des médicaments qui freinent l'immunité qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Il est indiqué dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique dans les poussées modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie a été nécessaire pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives, et chez les malades en rémission pour éviter la rechute.

Une réponse favorable complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose initiale) est obtenue dans 40 à 70 % des cas. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 mois, parfois davantage.

Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente. Il est possible que ces médicaments soient capables de cicatriser les lésions de la MC après plusieurs années de traitement. Un effet bénéfique sur les lésions ano-périnéales est aussi possible bien qu'assez faible.

b. Le méthotrexate fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de Crohn. Son efficacité est bien démontrée dans la maladie de Crohn, et n'est pas n'est pas démontrée dans la rectocolite hémorragique mais les essais qui concluaient à son inefficacité n'étaient pas optimaux

(car ils testaient une faible posologie et une voie d'administration orale). Ce médicament est habituellement réservé aux formes chroniques les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères et peut être efficace chez les malades non répondeurs ou intolérants à l'azathioprine. Son délai d'action est peut être un peu plus court ou similaire à celui des analogues des purines.

c. La ciclosporine a une grande efficacité à court et moyen terme au cours de dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie (des colectomies en urgence) dans 70 à 80 % des cas à 3 mois. Elle est moins bien démontrée dans la maladie de Crohn, au cours de laquelle elle n'est utilisée que dans des cas rares ou les autres traitements ont échoué. ^[72]

2.3.4 Effets secondaires :

Le principal risque en prenant des immunosuppresseurs est la survenue d'infections, raison pour laquelle la mise à jour des vaccins voire la prise de médicaments pour prévenir certaines infections est nécessaire.

Voici des exemples typiques d'effets secondaires de certains immunosuppresseurs, lorsqu'administrés par voie générale :

a. Azathioprine :

- Anomalies réversibles de la numération formule sanguine (baisse du taux des globules ou des plaquettes dans le sang).
- Nausées.
- Réaction due à une sensibilité excessive au médicament.
- fièvre associée à un ou plusieurs symptômes (vertiges, douleurs articulaires, vomissements, frissons, douleurs musculaires, éruption de boutons, pancréatite ou hépatite, trouble du rythme cardiaque, baisse de la tension artérielle, troubles respiratoires).
- Chute de cheveux, réversible dans la majorité des cas.
- Diminution de la résistance aux infections, surtout chez les patients traités conjointement par de la cortisone.
- Lors de traitement prolongé à forte dose : augmentation du risque de cancer de la peau, de l'utérus, de la vulve et des cellules de l'immunité (lymphomes). ^[72]

b. *Méthotrexate* :

- Inflammation de la muqueuse buccale (plaies dans la bouche).
- Baisse des globules rouges (anémie).
- Nausées, douleurs abdominales.
- Perte d'appétit.
- Malaise.
- Frissons et fièvre.
- Diminution de la résistance aux infections.
- Augmentation des transaminases.
- maux de tête.
- Changement d'humeur et Confusion.
- Douleur au niveau des yeux.
- Chute des cheveux.
- Eruption cutanée.
- Augmentation de la sensibilité aux rayons ultraviolets (un délai de 48 heures doit être respecté entre la prise du médicament et une séance de photothérapie).
- Diarrhée.
- Ulcère de l'estomac ou du duodénum.
- Toux sèche. Fièvre., Essoufflement. [72]

c. *Ciclosporine* :

- Hypertension artérielle.
- insuffisance rénale.
- Tremblements.
- Crampes.
- épaissement des gencives.
- augmentation des lipides (cholestérol).
- risque de crise de goutte.
- manque de magnésium.
- manque de potassium. [72]

Il est maintenant généralement reconnu que les immunosuppresseurs favorisent la réactivation virale B et C. Il fait donc partie des pratiques, maintenant usuelles, de tester systématiquement les patients concernant ces infections virales. [74]

De manière générale, les immunosuppresseurs possèdent une marge thérapeutique étroite, leur pharmacocinétique est très variable, leur efficacité difficile à déterminer et les risques de sous-traitements ou de toxicité non négligeables (néphrotoxicité, cardiotoxicité, effets neurologiques et augmentation du risque d'infections. [73]

2.3.5 Immunosuppresseurs et vaccins :

Les médicaments suivants sont considérés comme immunosuppresseurs :

- Corticoïdes à plus de 20 mg/j pendant plus de 2 semaines.
- Azathioprine et 6-mercaptopurine.
- Méthotrexate.
- Ciclosporine, mycophénolate mofétil.

Anti-TNF : infliximab et Adalimumab.

Sous immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués :

- R.O.R.
- Varicelle.
- Fièvre jaune (anti-amaril).
- Polio orale.

Les vaccins vivants atténués sont à réaliser 3 semaines avant le début des immunosuppresseurs ou 3 mois après leur arrêt.

Sous immunosuppresseurs, les vaccins inactifs et recombinants sont sans risque :

- Diphtérie, Tétanos, Polio, Coqueluche.
- Hépatite A et B.
- Fièvre typhoïde.
- Méningocoque A et C.

- Pneumocoque, Haemophilus, grippe saisonnière et H1N1
- HPV (Human Papilloma Virus). ^[75]

2.3.5 Les précautions à prendre

Les précautions à prendre sous Traitement par immunosuppresseur Préférentiellement prendre les immunosuppresseurs à jeun.

a. Sous ciclosporine (Neoral® ou Sandimmun®) :

Éviter les aliments riches en potassium (chocolat, banane, poissons, choux, laitue, avocat, datte, fruits et légumes secs...), en acide urique (alcool, viandes faisandées, abats, épinards, asperges, légumes secs, poissons et fruits de mer...) et garder une bonne hygiène bucco-dentaire.

b. sous sirolimus (Rapamune®) :

Prendre toujours au même moment de la journée (soit toujours pendant les repas, soit toujours entre les repas.

Si en association avec ciclosporine, respecter toujours un intervalle de 4 heures entre les deux médicaments.

c. sous azathioprine (Imurel®) :

Prendre le médicament pendant les repas pour éviter les troubles Gastro-intestinaux.

d. sous tacrolimus (Prograf®)

Prendre le traitement 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas. ^[76-77]

2.3.6 Grossesse et allaitements :

a. Azathioprine : et un analogues des purines qui traversent le placenta. Chez l'animal, une augmentation du risque de tératogénicité et de malformations congénitales a été observée. Il faut cependant savoir que la faible biodisponibilité orale de ces traitements et l'immaturité hépatique du fœtus limitent considérablement les risques de toxicité au cours de l'organogenèse humaine.

On dispose par ailleurs d'un recul important concernant l'utilisation de cette classe thérapeutique au cours de la grossesse, avec des données très rassurantes issues de cohortes de femmes transplantées ou traitées pour un lupus. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la majorité des spécialistes suivant des femmes atteintes de MICI déclarent poursuivre le traitement par thiopurines pendant la grossesse [78].

Les anciennes recommandations faites aux femmes d'éviter la conception lorsqu'elles prenaient des thiopurines, du fait d'un risque accru de malformations congénitales, doivent donc être revues à la lumière des données plus récentes comme celles de la cohorte CESAME, qui ne montrent aucune augmentation des malformations congénitales après une exposition in utero aux thiopurines [79] et il n'est donc pas nécessaire de les interrompre avant la conception.

Chez l'homme, aucune anomalie du spermogramme n'est observée sous thiopurine [80].

Les données publiées concernant des enfants conçus par des hommes sous azathioprine ou 6-MP sont très nombreuses (près de 2 000) sans qu'aucun effet malformatif n'ait été observé : la poursuite du traitement est donc possible au moment de la conception.

Concernant les risques obstétricaux, quelques études chez des patientes enceintes atteintes de MICI traitées par thiopurines avaient montré un risque accru de fausse-couche, d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance, mais ces événements pouvaient être liés à la MICI plus qu'au traitement lui-même.

Les études les plus récentes valident l'innocuité de l'utilisation des thiopurine pendant la grossesse, ne montrant aucune différence en termes de risque fœtal ou obstétrical chez les femmes traitées par thiopurines par rapport aux femmes traitées avec d'autres médicaments contre les MICI et celles ne prenant aucun médicament [79,81].

Une étude rétrospective multicentrique a même montré une diminution du taux de complications néonatales chez les femmes exposées aux thiopurines [82]. En analyse multivariée, le traitement par thiopurines était le seul facteur prédictif de l'issue favorable de la grossesse.

Plus intéressant encore, une étude prospective portant sur 30 enfants exposés aux thiopurines in utero ne montrait pas de retard de développement ni d'anomalies immunologiques chez les enfants après 4 ans de suivi [83].

Ainsi, sur la base des connaissances actuelles, les thiopurines semblent pouvoir être utilisées sans danger pendant toute la grossesse. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire et il n'y a pas de recommandation particulière concernant le suivi de la mère (en dehors de la surveillance biologique usuelle des patients traités par thiopurines) ou de l'enfant.

L'azathioprine est détectée dans le lait maternel à des concentrations extrêmement faibles et aucune augmentation du risque d'infection n'est trouvée chez les enfants allaités par des mères traitées, avec un suivi jusqu'à 4,7 ans ^[84].

b. Méthotrexate : C'est un traitement tératogène et mutagène bien identifié, dont l'utilisation est contre-indiquée lors de la conception et durant la grossesse. Son utilisation doit être associée à une contraception efficace, tant chez l'homme que chez la femme.

Son utilisation au 1er trimestre de la grossesse entraîne des malformations congénitales multiples, puis une toxicité et une mortalité fœtale en cas d'exposition plus tardive (2e et 3e trimestre). Du fait de l'absence de pénétration ovulaire du médicament, la conception peut par contre être envisagée 24 heures après la dernière prise

. En cas de grossesse sous traitement, le méthotrexate doit être immédiatement interrompu et une supplémentation en acide folique à forte dose doit être débutée ; un suivi obstétrical spécialisé est conseillé, et une interruption thérapeutique de grossesse devra être discutée au cas par cas.

Méthotrexate étant un antimitotique susceptible d'entraîner des effets indésirables hématologiques et hépatiques, il est préférable, d'attendre 24 heures (7 demi-vies) après l'administration du méthotrexate pour allaiter un enfant.

c. Ciclosporine : La plupart des données disponibles proviennent de patientes traitées après greffe de moelle ou d'organe solide.

Une méta-analyse incluant 410 patientes traitées par ciclosporine pendant la grossesse n'a révélé aucune augmentation du taux de malformations congénitales ^[83]. Au cours des MICI les données sont limitées, et toujours chez des patientes traitées pour une poussée sévère : aucune anomalie congénitale n'est rapportée, mais par contre on observe une augmentation du risque de

prématurité et de faible poids de naissance, probablement liée à la sévérité de la maladie plus qu'à un effet propre de la ciclosporine ^[84].

Des données similaires, mais moins nombreuses, existent pour le tacrolimus. En situation de colite aiguë grave corticorésistante, l'utilisation de cette classe thérapeutique est donc possible et représente une très bonne alternative à la colectomie qui est, a contrario, grevée d'un sur-risque de mortalité fœtale.

La ciclosporine est excrétée dans le lait maternel et peut être mesurée à des taux thérapeutiques chez les nouveau-nés allaités ; son utilisation est donc déconseillée.

2.4 AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI :

2.4.1 Traitements symptomatiques :

2.4.1.1 Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (Spasfon), le pinavérium (Dicetel), témonium (Viscéralgine Forte) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI.

Les antidiarrhéiques tels que le lopéramide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacôlon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré.

2.4.1.2 Correction des troubles hydro-électrolytiques

Les poussées aiguës sévères avec diarrhées profuses et sanglantes peuvent entraîner une déshydratation sévère. Les troubles hydro-électrolytiques doivent alors être pris en charge rapidement, sur la base des bilans ioniques.

2.4.1.3 Nutrition

On recommande souvent un régime à teneur calorifique élevée, ainsi que la prise de fer et d'autres substances nutritives pour aider à atténuer les effets d'une colite ulcéreuse. Il faut ajouter de l'acide folique si le patient est traité avec un médicament anti-inflammatoire comme de la sulfasalazine ou du méthotrexate.

Il faut éviter les aliments qui aggravent les symptômes. [86]

2.4.2 Antibiotiques : métronidazole (Flagyl), ciprofloxacine (Ciflox) :

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pouchite après anastomose iléo-anale, dans la RCUH. Le métronidazole (Flagyl), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine (Ciflox), ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées. Il n'existe aucune étude contrôlée concernant l'efficacité des antibiotiques dans le traitement des fistules périnéales au cours de la MC.

L'utilisation de la ciprofloxacine (1 g/j) ou du métronidazole (1 à 1,5 g/j) dans cette situation repose sur des essais non contrôlés. Il n'existe pas de recommandations précises quant à la durée du traitement, mais leur utilisation est limitée par leur tolérance à long terme (risque de neuropathie sous métronidazole).

Leur effet n'est souvent que suspensif : une récurrence des symptômes est observée dans plus de 50 % des cas à l'arrêt du traitement. En pratique courante, ces antibiotiques peuvent améliorer significativement, mais transitoirement, les suppurations et suffire à traiter de petits abcès, difficiles à drainer. [85]

D'autres antibiotiques (céphalotine, gentamicine, vancomycine) peuvent être prescrits, notamment lors des complications infectieuses des MICI comme le mégacolon toxique avec fièvre

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La chirurgie ne doit pas être considérée comme le dernier recours dans le traitement d'une MICI, ni comme l'échec de votre thérapie. En réalité, la chirurgie constitue une autre forme de traitement dans la prise en charge d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse. Près de 70 % des patients qui souffrent de la maladie de Crohn et 40 % de ceux qui sont atteints de colite ulcéreuse devront subir une chirurgie à un moment ou à un autre de leur vie.

La chirurgie devient nécessaire lorsque les médicaments ne sont plus efficaces et lorsque surviennent des complications telles que des fistules, des abcès, des cicatrices ou un rétrécissement de l'intestin ou si une dysplasie ou un cancer du côlon est détecté. ^[87]

Donc il y a plusieurs indications qui envisager une opération chez un patient atteint d'une MICI, notamment lorsque :

- Une complication survient.
- Le traitement médicamenteux est inefficace.
- Le traitement est insuffisamment efficace et ne permet pas d'éviter un retentissement important de la maladie sur l'état général et sur la qualité de vie.
- Des doses importantes de médicaments étant nécessaires pour contrôler la maladie, elles entraînent des effets secondaires gênants. ^[86]

Aussi le type de chirurgie pour la maladie de CROHN et RCH est différent :

✓ Sur la RCH, un traitement chirurgical permet seul une guérison définitive de la maladie en ôtant le colon. on réalise une colectomie totale, c'est-à-dire de retirer la totalité du colon.

✓ Sur la MC, un traitement chirurgical ne permet pas une guérison définitive mais permet de retirer une partie malade et d'être alors en rémission, mais attention être en rémission ne signifie pas malheureusement être guérit mais cela signifie qu'il faut mettre toutes les chances de son côté pour que la maladie ne revienne pas.

Les complications relèvent d'un traitement chirurgical :

- Certaines lésions ulcérées : ces ulcérations cèdent souvent facilement au traitement médical ; si bien que le chirurgien n'intervient que dans 20% des cas environ,
- Colite grave ou colectasie (dilatation brutale et importante du côlon).
- Des fistules ou des abcès.
- Les rétrécissements intestinaux (sténoses) souvent présents dans la maladie de Crohn.

4. BIOTHÉRAPIES ANTICORPS ANTI-TNF :

4.1 Introduction :

Le **Tumor Necrosis Factor alpha** est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle dans la dysrégulation de la réponse immunitaire à l'origine des lésions de MICI, telle que le suggère son élévation dans le sang, les selles et la muqueuse des patients. [87]

L'avènement des thérapies ciblées (ou biothérapies) au début des années 1990, et notamment des anti-TNF, a permis de changer le cours évolutif des maladies inflammatoires chroniques,

En ayant fait la preuve de leur efficacité d'abord dans la polyarthrite rhumatoïde, puis dans les MICI.

Actuellement, trois molécules anti-TNF ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la RCUH : **l'infliximab** (IFX), un anticorps monoclonal IgG1k chimerique produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule), **l'adalimumab** (ADA), un anticorps monoclonal 100 % humain recombinant, et **le golimumab** (GOL), un autre anticorps monoclonal humain produit par la technique de l'ADN recombinant.

En Algérie on a seulement les deux molécules **l'infliximab** (IFX) et **l'adalimumab** (ADA).

Les anti-TNF ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, induire et maintenir une rémission clinique et endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission. Il semblerait que les anti-TNF pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI.

4.2 Définition :

Les anti-TNF α sont le résultat de recherches spécifiquement conduites pour améliorer le traitement des pathologies inflammatoires chroniques. Le blocage du TNF α permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme. [88]

Il existe deux anti-TNF ayant une autorisation d'utilisation dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCUH) : l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA). En cas de MC les deux molécules peuvent être utilisées mais pour RCH et seul l'IFX a une autorisation d'utilisation

4.3 Mode d'action :

Les anti-TNF α peuvent avoir comme des effets :

- Bloquer une cytokine pro-inflammatoire (le TNF-alpha ou l'interleukine-1) en utilisant soit un anticorps monoclonal, inhibiteur « artificiel », soit un récepteur soluble, inhibiteur « physiologique ».
- Utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule.
- Neutraliser l'activité d'une cellule.
- Utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs.
- Bloquer un mécanisme important de l'inflammation, comme le recrutement des cellules proinflammatoires (inhibiteurs des chémokines, inhibiteurs des protéines d'adhésion) ou l'angiogenèse (inhibiteurs de l'angiogenèse).
- Un mécanisme régulateur, comme l'apoptose des cellules lymphocytaires anormalement activées.
- D'induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination. ^[89]

4.4 Classification :

Actuellement, deux médicaments appelés anti-TNF α , ont des indications validées au cours des MICI : l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®). Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action.

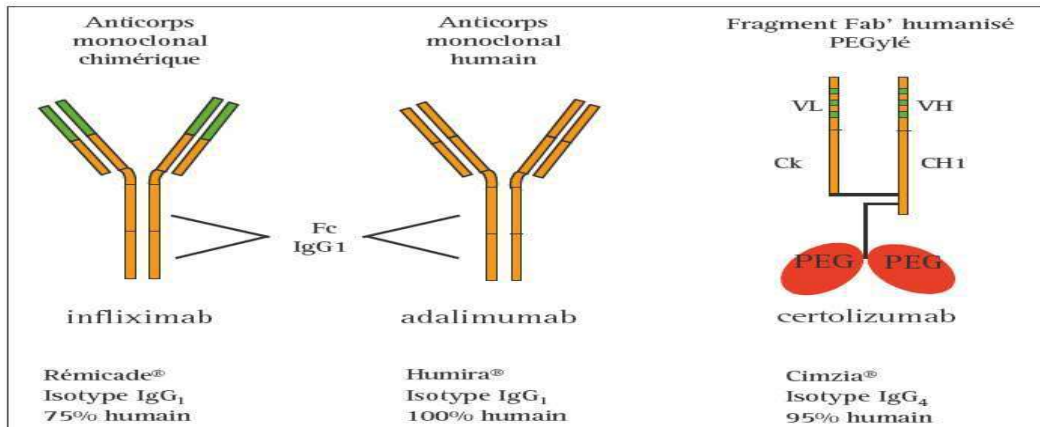


Figure 6 : structure des trois types d'anti TNF-alpha.

4.4.1 Infliximab (Remicade) :

a. Structure :

L'infliximab est un anticorps monoclonal produit grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF.

On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et d'autres provenant de souris ce qui aboutit à un anticorps dit «chimérique».

Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit.^[90]

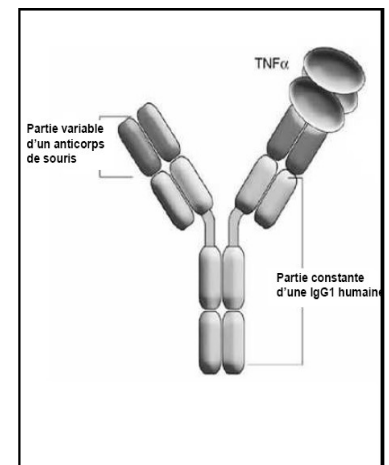


Figure 7 : structure d'Infliximab.

b. Mode d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris à affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF (Tumor Necrosis Factor)-alpha^[91] molécule favorisant l'inflammation^[92], mais pas à la lymphotoxine alpha (TNF- β).^[93]

c. Indication :

Chez l'adulte

- **Maladie de Crohn (MC) :**

Le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Aussi le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

- **Rectocolite ulcéro hémorragique (RCUH) :**

Remicade est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Chez l'enfant

- **Maladie de Crohn (MC) :**

Le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Remicade a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

- **Rectocolite ulcéro hémorragique (RCUH) :**

Remicade est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans ^[94].

Parmi les anti-TNF, seul l'infliximab a l'indication pédiatrique lors de traitement du RCH. ^[95]

d. Schéma thérapeutique :

Le traitement d'administration retenu par les études est de 5 mg/Kg en perfusion intraveineuse(IV) à la semaine 0 (S0), S2, S6 puis toutes les 8 S.

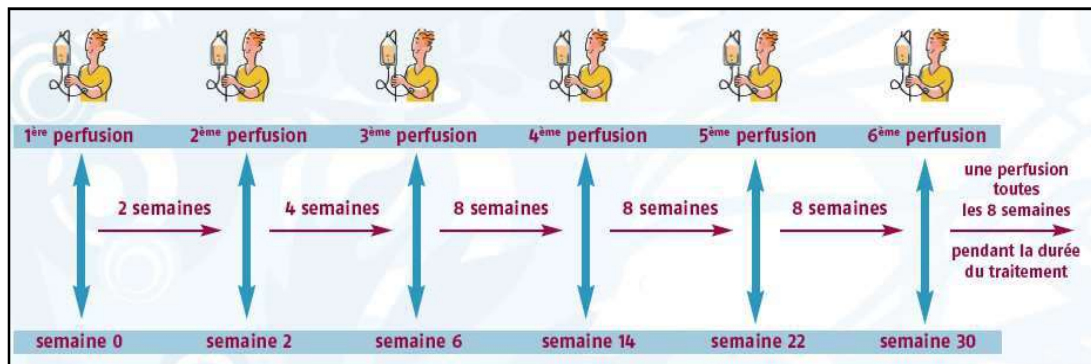


Figure 8 : Rythme d'administration de REMICADE® sur 7 mois.

e. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction :

Aucune étude d'interactions avec d'autres médicaments n'a été conduite. ^[96]

f. Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques. ^[94]

4.4.1 Adalimumab (Humira®) :

a. Généralité :

Ce médicament est un immunosuppresseur qui appartient à la famille des agents anti-TNF. Il contient un anticorps monoclonal produit par biotechnologie. Il est conçu pour se fixer sur une protéine, le facteur de nécrose tumorale (TNF ou Tumor Necrosis Factor), qui participe à certains processus inflammatoires. En se fixant au TNF, il bloque son activité, ce qui diminue l'inflammation dans diverses maladies inflammatoires chroniques invalidantes. Il contribue ainsi à réduire les symptômes ou l'évolution de ces maladies.

b. Structure :

Anticorps monoclonal produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Humira est le seul traitement biologique dans la maladie de Crohn active sévère se présentant sous forme d'injection sous-cutanée permettant une auto administration à domicile après une formation correcte à la technique d'injection^[97]

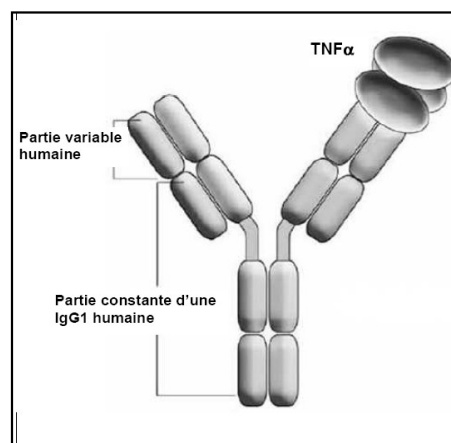


Figure 9 : structure d'Adalimumab.

c. Indication :

Chez l'adulte :

Seringue préremplie à 40mg et stylo prérempli à 40 mg.

- **Maladie de Crohn (MC) :**

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

- **Rectocolite ulcéro hémorragique (RCUH) :**

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. [98]

Chez l'enfant :

Seringue préremplie à 40 mg, stylo prérempli à 40 mg et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. [99]

d. Schéma thérapeutique :

Le schéma d'administration retenu par les études est 160 mg à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 S en injection SC.

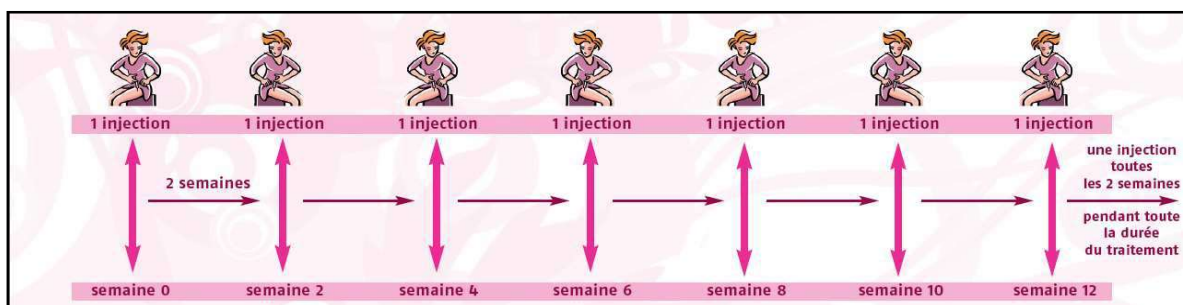


Figure 10 : Rythme d'administration d'Humira.

e. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez

ceux prenant simultanément du méthotrexate.

La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie.

L'association d'Humira et d'Anakinra n'est pas recommandée.

L'association d'Humira et d'Abatacept n'est pas recommandée.^[100]

f. Surdosage :

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.^[99]

4.5 Bilan pré thérapeutique avant de débiter anti-TNF alpha :

La prescription d'un traitement immunomodulateur comme anti-TNF impose de réaliser un bilan pré-thérapeutique pour limiter les risques infectieux.^[101]

4.5.1 Interrogatoire :

- D'infection sévère, chronique ou récidivante : bactériennes (spécialement urinaire), fongiques, virales : VHB, varicelle-zona, herpes simplex.

- De tuberculose latente ou active : (surtout avec les Anti-TNF).
- date de la dernière vaccination.
- contact avec des patients tuberculeux.
- pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
- antécédents de traitement de tuberculose latente ou active.
- De séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques.
- D'antécédent d'affection auto immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- D'antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, BPCO, œsophagite).
- D'une Néoplasie récente < 5 ans, hémopathie, lymphome.
- De neuropathie démyélinisante comme la SEP (CI : anti-TNF), névrite optique.
- D'insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA (CI : anti-TNF).
- De pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère.

- De grossesse évolutive ou un désir.
- De Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).

4.5.2 L'examen physique :

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés :

➤ Vérifier l'absence :

- de signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo...)
- de foyer infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL...
- d'Adénopathies.
- de signes broncho pulmonaires ou insuffisance cardiaque.
- de signes d'auto immunité.
- de signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie.

4.5.3 les examens complémentaires :

Idéalement, réaliser ce bilan dès le diagnostic de maladie inflammatoire pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur^[101] :

a. De façon systématique :

- NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques.
- Créatinine et ionogramme sanguin.
- Sérologies EBV, CMV et VZV si absence de varicelle documentée.
- Béta-HCG, si femme.
- AC Anti nucléaires et anti-DNA natifs (risque de maladie auto-immune, lupus surtout avec les anti-TNF).
- Radio thorax (pour l'anti TNF).
- IDR à la tuberculine (tubertest 5 UI) ou QuantiFERON ou T.SPOT.

b. Cas particuliers :

- Coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire (voyage)
- Sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique
- ECBU si ATCD d'infection urinaire à répétition
- Cholestérolémie et magnésémie pour l'utilisation de la ciclosporine

Remarque : La recherche de tuberculose est obligatoire pour les Anti-TNF et doit être considérée avant l'utilisation d'immunosuppresseur. Une recherche avant mise en route d'un traitement immunosuppresseur simplifie souvent l'interprétation des résultats ultérieurs. ^[101]

- Interrogatoire.
- Radio thorax de face.
- IDR 5UI (tubertest) : positif si diamètre de l'induration (48 à 72h) supérieure à 5 mm ou virage tuberculinique en cas d'antécédents de vaccination par le BCG.
- ou test interféron-gamma : (QuantiFERON-TB® ou le T-SPOT.TB®) selon recommandation AFSSAPS. ^[101]

4.6 Durée du traitement par anti-TNF α

Tous les essais cliniques randomisés contre placebo qui ont conduit à l'obtention d'une AMM pour les anti-TNF α dans les MICI ont une durée maximale d'un an. ^[102]

On ne dispose donc pas de données sur la durée du traitement préconisée sous anti-TNF. Les experts s'accordent pour dire que le traitement d'entretien doit être poursuivi au-delà d'un an, sans pour autant donner de date limite ^[103].

L'étude STORI a tenté d'évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par infliximab en association avec un immunosuppresseur pour une durée supérieure à un an.

Après arrêt de l'infliximab, le taux de rechute était de 45% à 12 mois. Parmi les patients ayant rechutés, 71% ont pu être retraités par infliximab avec obtention d'une rémission dans 97% des cas^[104].

Selon une étude rétrospective portant sur 440 patients atteints de MC, plus de 60 % des patients présentaient un bénéfice thérapeutique après un traitement de 4 ans par infliximab.⁴ Cette même étude montrait une efficacité rapide de l'infliximab, mais à long terme, un patient sur cinq était non répondeur au traitement et nécessitait un changement d'anti-TNF α ou un recours à la chirurgie.^[105]

4.7 Effet secondaire et reactions :

4.7.3 Réactions à l'Infliximab :

On différencie deux types de réactions à l'infliximab selon leur délai de survenue par rapport à la perfusion :

Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent pendant ou au décours proche de la perfusion habituellement dès les premières minutes de début de la perfusion.

Les réactions d'hypersensibilité retardée arbitrairement apparaissent au moins 24-48 heures après. Elles surviennent en pratique dans un délai de 1 à 14 jours après la perfusion. Les symptômes sont ceux d'une maladie sérique et associent de la fièvre, des arthralgies, des myalgies et parfois un rash.

4.7.4 Réactions à l'Adalimumab :

Des réactions locales au point d'injection sont observées chez 15 % des malades traités par adalimumab. Il s'agit le plus souvent d'une douleur et/ou prurit au site de l'injection, parfois d'une rougeur. Ces manifestations sont de courte durée, le plus souvent légères et ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

4.7.5 Risque infectieux :

Les MICI constituent en soi une situation d'immunodépression.

-Infection banale chez un malade immunodéprimé.

Dans l'ensemble donc, les malades recevant un anti-TNF ne font pas plus d'infection banale que les autres, mais des infections qui sont plus graves, et ce d'autant qu'ils sont âgés (> 65 ans).

Infections opportunistes (IO) :

Il s'agit d'une infection occasionnée par un micro-organisme qui n'a pas ou peu d'effet pathogène en situation normale, mais qui est responsable d'une infection grave à la faveur d'une autre affection ou de son traitement.

Le risque d'IO n'est pas l'apanage des anti-TNF. Il existe quel que soit l'immuno-modulateur : corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF.

La tuberculose représentait de très loin la première cause d'IO.

Parmi les autres IO recensées, il faut souligner la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpès (HSV, VZV, EBV et CMV), qui sont heureusement plus souvent des réactivations que des primo-infections qui peuvent alors être très sévères.

Plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF, au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*. *Listeria monocytogenes*, est cause d'infections graves sous anti-TNF et à l'instar des femmes enceintes, les patients doivent éviter la viande insuffisamment cuite, la charcuterie et les produits laitiers non pasteurisés.

4.7.6 Risque de maladies inflammatoires induites par les anti-TNF

- **A. Manifestations dermatologiques paradoxales :**

-20 % des malades développent des lésions dermatologiques sous anti-TNF.

des infections cutanées opportunistes (candidose, réactivation HSV ou VZV, etc.) et des vascularites, des éruptions eczématiformes et/ou psoriasiformes ont été observées.

- **B. Manifestations auto-immunes :**

Plusieurs études ont déjà montré par le passé que les malades traités par anti-TNF développaient des auto-anticorps, en particulier des anticorps antinucléaires (AAN) et des anti-DNA. La survenue de ces anticorps est habituellement asymptomatique et n'est pas chez ces patients, une raison d'arrêt du traitement anti-TNF. La survenue de manifestations articulaires isolées voire d'un véritable lupus induit est en revanche rare et pose par contre le problème du maintien du traitement par anti-TNF.

- **C. Manifestations articulaires paradoxales :**

Comme les lésions dermatologiques induites, des cas de rhumatismes paradoxaux ont été récemment décrits sous anti-TNF. A l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui répondent favorablement aux anti-TNF, il s'agit ici de manifestations qui apparaissent sous traitement.

Cas particulier des Lupus induits et lupus like syndrome : **TAILS** (TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome) : La survenue d'un lupus induit est rare chez moins de 1 % des patients. Il peut s'agir de lupus cutané chronique, de lupus subaigu, de lupus érythémateux aigu disséminé. Les anti-TNF les plus souvent impliqués sont l'infliximab et l'etanercept. Les symptômes peuvent apparaître de 1 à 48 mois après le début du traitement. Les manifestations cutanées sont classiquement une urticaire, un érythème facial « en ailes de papillon », un rash maculopapulaire, une photosensibilité, une alopécie. L'atteinte viscérale grave, neurologique et rénale est extrêmement rare et non décrite à ce jour avec l'adalimumab. Les AAN et anti-DNA sont fréquemment positifs ; à l'inverse du lupus induit classique, les anti-histones sont souvent absentes. Une atteinte rénale devra être recherchée systématiquement (créatinémie, protéinurie, culot urinaire...).

- **D. Manifestations neurologiques :**

Plusieurs cas d'aggravation ou d'apparition de maladies démyélinisantes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, ont été signalés chez des malades recevant des anti-TNF.

- **E. Risque carcinologique :**

La mortalité des MICI étant voisine de celle de la population générale, le risque d'induire une affection maligne par les anti-TNF constitue une crainte majeure.

4.8 Contre-indications :

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'Infliximab. ^[106]

4.9 Grossesse et allaitement :

Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les deux anticorps anti-TNF **l'infliximab** (IFX) et **l'adalimumab** (ADA), indique que leur utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse, le maintien de ces traitements chez la femme enceinte s'est largement répandu.

Les anticorps anti-TNF l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADA) ce sont des anticorps monoclonaux anti-IgG1, qui traversent activement le placenta. Ce passage transplacentaire débute faiblement à la fin du 1er trimestre, c'est-à-dire après la phase d'organogenèse, puis s'intensifie progressivement et surtout après la 30ème semaine d'aménorrhée.

Une analyse rétrospective de 96 grossesses exposées à l'IFX lors de la conception ou du 1er trimestre n'a révélé aucune augmentation du taux d'avortement spontané ^[107]

Le registre TREAT incluait 142 grossesses avec exposition intra-utérine à l'IFX et ne montrait pas de différence entre les taux de complications néonatales (7,6 % contre 14,7 %) ou d'avortements spontanés (16,9 % contre 9,3 %) par rapport aux groupes non exposés. ^[108]

Les mêmes données rassurantes sont publiées avec l'ADA ^[109].

Dans l'étude prospective PIANO, incluant plus de 100 femmes exposées aux anticorps anti-TNF, aucun risque accru de grossesse défavorable ou de conséquences néonatales n'a été observé par rapport à une cohorte non exposée à la maladie ^[110].

Le transport actif de ces anticorps monoclonaux à travers le placenta a lieu au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Plusieurs études montrent que l'on peut détecter des taux d'IFX ou d'ADA à la naissance parfois supérieurs aux taux maternels, y compris lorsque la dernière injection chez la mère avait été réalisée avant la 26ème semaine d'aménorrhée ^[111-112].

Il est important de savoir aussi que l'IFX et l'ADA peuvent être détectés jusqu'à 6, voire 12 mois après la naissance chez ces enfants exposés in utero ^[111]. Cela contre-indique la réalisation des vaccins vivants ou atténués chez ces enfants avant l'âge de 6 mois et cette information doit être partagée avec les parents et le pédiatre en charge de l'enfant.

Plusieurs études se sont attachées à suivre les enfants exposés aux anticorps anti-TNF in utero, et aucune d'entre elles n'a montré d'augmentation du risque d'infection après 12 à 47 mois de suivi ^[113-114-115]. De plus, plusieurs études ont montré une réponse immunitaire satisfaisante après la vaccination des nouveau-nés exposés aux anticorps anti-TNF ^[112-116].

Enfin, le développement psychomoteur des enfants ayant été exposés à des thiopurines et/ou des anticorps anti-TNF est similaire à celui des enfants non exposés ^[117].

Le seul signal négatif concerne l'augmentation du risque d'infection chez les enfants nés de mères traitées par une association de traitements (anticorps anti-TNF et immunosuppresseurs) : le registre PIANO montre une augmentation des infections jusqu'à 1 an chez les nourrissons exposés à une combothérapie in utero par rapport à la cohorte de nourrissons non exposés ^[18],

Une étude prospective portant sur 80 grossesses chez des femmes atteintes de MICI, dont 39 sous combothérapie, montre également un risque d'infection deux fois plus important au cours des 12 premiers mois de vie en cas d'exposition à une combothérapie in utero. ^[111]

Enfin, les données concernant l'induction d'un traitement par anticorps anti-TNF pendant la grossesse sont très limitées avec moins de 10 cas publiés, mais cette option peut se discuter en cas de poussée corticorésistante, car le mauvais contrôle d'une poussée de MICI en cours de grossesse est le facteur de risque le plus important de complications materno-fœtales.

L'utilisation des anticorps anti-TNF au cours de la grossesse ne semble donc aujourd'hui associée à aucune complication maternelle, fœtale ou néonatale. Les anticorps étant détectables chez l'enfant, l'administration de vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus) doit être évitée pendant les six, voire les douze premiers mois de la vie [118-119].

Quand elle est possible, une monothérapie doit être préférée à une combothérapie par immunosuppresseurs et anticorps anti-TNF.

Comme toujours, tout ajustement du schéma thérapeutique doit être individualisé en fonction de la gravité de la maladie, de son activité et des souhaits de la mère : une maladie instable doit faire envisager la poursuite du traitement pendant toute la durée de la grossesse, tandis que l'on peut proposer un arrêt dès le 1^{er} trimestre à une patiente dont la maladie est bien contrôlée.

Les anticorps anti-TNF sont détectés dans le lait maternel à des concentrations très faibles. Les enfants allaités par des mères traitées par anticorps anti-TNF seuls ou en association à un immunosuppresseur ne développent pas plus d'infections, ni d'anomalies du développement que les enfants non allaités ou allaités par des mères non exposées à ces traitements [120].

4.10 Surveillance de MICI sous Anti TNF alpha :

4.10.3 Introduction :

L'utilisation des anti-TNF-a a considérablement changé la vie des patients et notre vision de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Progressivement, les patients ont quitté les unités spécialisées d'hospitalisation conventionnelle vers des unités d'hospitalisation de jour et vers une prise en charge purement ambulatoire principalement en consultation. De façon tout aussi parallèle, la meilleure connaissance des biothérapies, de leur efficacité et de leur tolérance a permis à l'ensemble des gastroentérologues, spécialisés ou non dans les MICI, de s'emparer de ces nouveaux traitements et d'en faire bénéficier leurs malades. Enfin, l'efficacité remarquable des antiTNFs a modifié les objectifs thérapeutiques en mettant au centre de la discussion la prévention de la destruction intestinale et en faisant toucher du doigt le parallèle existant entre destruction digestive et handicap fonctionnel. Parallèlement à tous les bénéfices obtenus avec les anti-TNFs, de nouvelles contraintes et difficultés sont apparues dans la gestion des malades, en particulier parce que les décisions doivent être prises rapidement, le plus

souvent en consultation, voire même au cours d'avis téléphoniques avec les correspondants généralistes ou avec les patients eux-mêmes.

4.10.4 Surveillance clinique :

Indiscutablement, les objectifs pour le patient sont avant tout cliniques et consistent en la disparition des symptômes classiquement recueillis dans les index d'évolutivité, tel que le **Crohn's disease activity index (CDAI)** ou le score de **la Mayo** clinic pour la recto-colite ulcéro hémorragique (RCUH). De façon intuitive, même s'ils ne sont pas calculés, les cliniciens évaluent l'ensemble des items avec leur patient au cours de la consultation. L'évaluation chiffrée des index disponibles ne rallonge pas le temps de consultation et augmente l'objectivité de notre jugement tout en permettant d'améliorer le suivi longitudinal des patients.

Cependant, il faut que les cliniciens aient conscience :

- Que les items utilisés dans ces index n'ont aucune spécificité.
- Qu'il n'existe pas de corrélation parfaite entre les symptômes explorés et la persistance d'une inflammation intestinale chronique susceptible de détruire progressivement le tube digestif à moyen ou long terme
- Que ces index n'explorent pas le handicap fonctionnel ressenti par les malades.

Il existe plusieurs situations cliniques où l'existence des mêmes symptômes a une signification différente. La persistance des signes cliniques après l'initiation des anti-TNFs peut être secondaire à une authentique nonréponse primaire aux anti-TNFs ou à une initiation trop tardive sur des lésions anciennes cicatricielles non accessibles à un traitement médicamenteux ou à des manifestations fonctionnelles sans inflammation digestive.

Ainsi, environ 40 % des patients atteints de MICI conservent des symptômes digestifs invalidants alors qu'ils n'ont plus aucune lésion endoscopique active ^[121]. Dans le même ordre d'idée, il faut se méfier des diarrhées aux acides biliaires post-opératoires pouvant amener à une escalade thérapeutique inefficace.

Une situation plus fréquente est la récurrence des symptômes après une période plus ou moins longue d'efficacité. La 2^{ème} récurrence stéréotypée des symptômes quelques jours avant chaque administration est très en faveur d'une perte progressive de l'efficacité des anti-TNFs alors que

l'apparition brutale de symptômes digestifs doit faire rechercher une surinfection microbienne ou une complication liée à la maladie elle même.

Dans tous les cas de figure, la recherche de signes objectifs infectieux ou inflammatoires est nécessaire afin d'éviter les escalades thérapeutiques injustifiées notamment en cas de troubles fonctionnels. Il n'existe pas de corrélation parfaite entre les symptômes et l'activité inflammatoire digestive et la sensibilité du CDAI est insuffisante pour garantir l'absence de lésions digestives lorsque le score est inférieur à 150 points.

Il n'existe pas de rythme consensuel de surveillance clinique des patients sous anti-TNF. Il est conseillé de revoir le patient 2 semaines et 6 semaines après l'initiation du traitement puis tous les six mois pendant toute la durée du traitement. Le rythme de surveillance dépend de l'activité de la maladie.

Un suivi dermatologique est requis chez les malades recevant un traitement anti-TNFs pour deux raisons : un risque accru de cancer cutané, qu'il soit mélanocytaire comme décrit récemment avec les anti-TNFs ^[121] ou bien on mélanocytaire en cas d'association avec les thiopurines et, un risque de manifestations cutanées paradoxales à type d'eczéma et/ou de psoriasis.

Au cours du traitement, tout événement infectieux nécessiter a une interruption temporaire de l'utilisation des anti-TNFs jusqu'à guérison. Une des difficultés est de différencier une reprise de la maladie d'une surinfection microbienne digestive. Il est indispensable de s'assurer de la négativité des coprocultures et de la recherche systématique d'une infection à Clostridium Difficile avant d'envisager une optimisation thérapeutique.

L'existence de douleurs articulaires est un événement fréquent au cours des traitements par anti-TNFs. Il est difficile de différencier les douleurs articulaires satellites de la maladie, d'arthralgies liées à une éventuelle spondylarthropathie périphérique ou d'arthralgies secondaires à une intolérance aux anti-TNFs. Le rythme de survenue des symptômes et l'amélioration temporaire par les anti-TNFs écartent l'intolérance médicamenteuse. Des examens rhumatologiques (typage HLA B27, échographie articulaire, radiographies) peuvent être nécessaires pour diagnostiquer une spondylarthropathie associée.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs Abdominales : - Absente = 0 - Légères = 1 - Moyennes = 2 - Intenses = 3									2	
Bien-être général : - Bon = 0 - Moyen = 2 - Médiocre = 3 - Mauvais = 4 - Très mauvais = 5									2	
Autres manifestations :										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (lopéramine ou opiacés) - Non = 0 - Oui = 1									30	
Masse abdominale : - Absente = 0 - Douteuse = 1 - Certaine = 5									10	
Hématocrite* : - Homme : 47 - Hématocrite - Femme : 42 - Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									TOTAL	

Tableau 11: Crohn's disease activity index (CDAI).

		score
Fréquence des selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50%	1
	> 50 %	2
	Evacuation sang pur	3
Recto-sigmoïdo-scopie	Score endoscopique (cf infra)	0-3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modéré	2
	Maladie sévère	3

≤2 points (pas de sous-score >1)	Inactive
3-5 points	Activité faible
6-10 points	Activité modérée
11-12 points	Activité sévère

Tableau 12 : Score de Mayo clinique.

4.10.5 Surveillance biologique :

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance des paramètres biologiques sous anti-TNFs. La surveillance biologique des patients concerne la tolérance, l'efficacité et les recherches de complications des anti-TNFs.

a. La protéine C-réactive (PCR)

Est un marqueur systémique et non spécifique d'inflammation. Chez un patient ayant une PCR élevée avant le début des anti-TNFs, sa normalisation est un marqueur d'efficacité et son augmentation un signe de récurrence ou de contrôle insuffisant de l'inflammation intestinale. L'absence de signes objectifs d'inflammation avant la mise en route du traitement est associée à une moins bonne efficacité des anti-TNFs ^[123].

La plupart des patients ayant des symptômes cliniques (CDAI > 150) et une PCR normale ont des lésions endoscopiques mineures ; à l'inverse un tiers des malades avec une PCR < 5 mg/L ont des lésions endoscopiques significatives avec un index de sévérité endoscopique (CDEIS) > 6 ^[124]. Par conséquent, il semble logique chez les patients symptomatiques avec une PCR normale d'obtenir la confirmation d'une maladie active par d'autres moyens, endoscopiques ou radiologiques, avant la mise en route d'un anti-TNFs.

La persistance d'une PCR élevée sous anti-TNFs est associée à un risque de perte de réponse et traduit probablement une réponse thérapeutique insuffisante avec la persistance de lésions muqueuses ou pariétales faisant courir un risque de destruction intestinale ^[125].

La PCR peut être également considérée comme un marqueur prédictif de rechute. Sa performance est moindre que celle de la calprotectine fécale, mais cette dernière étant hors nomenclature, il est difficile de l'utiliser en routine.

Le risque relatif de rechute avec une PCR élevée varie de 3 à 58 suivant les études ^[126, 127].

Le rythme de surveillance de la PCR chez les patients traités par anti-TNFs n'est pas validé. Compte tenu de sa capacité à prédire une rechute clinique environ 2 à 4 mois avant, il est raisonnable de la doser de façon trimestrielle. Son intérêt est limité chez les patients qui avaient, avant l'initiation du traitement, des signes objectifs d'inflammation digestive et une concentration < 5 mg/L.

b. Numération formule sanguine (NFS) et bilan hépatique (BH)

De rares cas de cytopénie et d'hépatites cytolytiques ont été décrits avec des anti-TNFs. Le rythme de surveillance n'a pas fait l'objet de recommandation particulière. Une surveillance trimestrielle est souhaitable. La NFS permet également de détecter l'existence d'une anémie

(Hb < 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme) par carence martiale ou inflammatoire ou mixte. En cas d'anémie, la réalisation d'un dosage de la ferritine ou du coefficient de saturation de la transferrine (CST) et de la PCR permet de différencier les anémies carencielles, des anémies inflammatoires.

L'anémie ferriprive est définie en l'absence d'inflammation par une ferritine < 30 mg/L ou un CST < 16 % et en présence d'une inflammation par une ferritine < 100 mg/L et un CST < 16 %.

c. Autres examens biologiques

Il n'existe à l'heure actuelle aucune indication à doser les concentrations sériques d'infliximab ou d'adalimumab ou les anticorps anti-anti-TNF. Il n'existe aucune indication à surveiller les anticorps anti-nucléaires fréquemment positifs en cours de traitement sans conséquence connue. La survenue inexpliquée d'une symptomatologie articulaire et/ou cutanée peut nécessiter leur dosage compte tenu du risque de lupus induit.

La calprotectine fécale est corrélée avec l'atteinte endoscopique et pourrait devenir un outil de surveillance des patients traités par anti-TNF. Comme pour la PCR, son élévation précède la récurrence symptomatique de quelques mois. Cet examen ne peut pas être fait en routine compte tenu de son absence de remboursement.

Un certain nombre d'examens biologiques peut être réalisé au cas par cas en fonction des symptômes décrits par les patients.

En cas de récurrence symptomatique au cours du traitement par anti-TNF, avant de conclure à une perte de réponse, il conviendra de rechercher une complication infectieuse bactérienne ou virale. Une recherche systématique d'une surinfection à *Clostridium difficile* est indispensable.

4.10.6 Surveillance endoscopique :

Après l'initiation des anti-TNFs, le contrôle de leur efficacité sur les lésions endoscopiques peut avoir un intérêt pronostique. L'obtention d'une disparition complète ou d'une amélioration significative des lésions est associée à une diminution du risque d'hospitalisation, de chirurgie et de rechute.

Il est clair qu'un certain nombre de patients « à risque » de destruction intestinale doit avoir un contrôle endoscopique de l'efficacité du traitement qu'il s'agisse d'ailleurs d'anti-TNFs ou d'autres molécules.

Les patients opérés à plusieurs reprises, à risque de grêle court, ayant une maladie fistulisante, une atteinte ulcéreuse profonde et étendue, une atteinte rectale et/ou ano-périnéale significative devraient avoir un contrôle endoscopique 12 à 16 semaines après le début des anti-TNFs. Il faut également rappeler que l'évaluation morphologique de l'efficacité du traitement impose de la part du gastroentérologue d'adapter le traitement en conséquence et ceci indépendamment de l'état clinique des patients.

Une nécessaire information doit être délivrée au patient avant d'envisager ce type de stratégie afin d'obtenir un consentement éclairé pour une observance satisfaisante. Après avoir évalué l'efficacité muqueuse des anti-TNFs, la question d'une surveillance endoscopique et plus généralement morphologique doit être envisagée.

Aucune donnée n'est disponible concernant les modalités de surveillance ni la périodicité à laquelle ces examens devraient être répétés. De façon pragmatique, cette surveillance ne devrait concerner que les patients pour lesquels l'objectif thérapeutique est tissulaire et non uniquement clinico-biologique. Un rythme annuel ou bi-annuel peut être considéré et les solutions alternatives non ou moins invasives que l'endoscopie conventionnelle comme les examens radiologiques.

Avant l'arrêt des anti-TNFs, la réalisation d'un examen endoscopique a un intérêt prédictif du risque de récurrence clinique de la maladie de Crohn (MC). L'existence d'une rémission profonde clinico-biologique et endoscopique était associée à un risque moindre de récurrence ^[128].

Les buts de Surveillance endoscopique :

a. Évaluer l'efficacité du traitement :

L'efficacité du traitement est définie selon des critères cliniques, biologiques et morphologiques. L'endoscopie digestive est l'examen de référence dans le cadre de la surveillance et représente plus particulièrement un outil essentiel d'évaluation de la cicatrisation muqueuse, témoignant de l'efficacité du traitement ^[129].

De nombreuses études suggèrent que l'obtention de la cicatrisation endoscopique permet de diminuer le taux de rechute, d'hospitalisation et de diminuer le recours à la chirurgie.

Les experts ont adopté la cicatrisation endoscopique comme cible thérapeutique pour la MC [absence d'ulcération(s)] et la RCH (sous score endoscopique de Mayo ≤ 1) ^[130]. Celle-ci peut être évaluée par l'endoscopie conventionnelle.

b. Prédire la récurrence postopératoire :

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence après résection iléocolique afin de dépister une éventuelle récurrence postopératoire. La réalisation de cet examen est recommandée dans un délai de 6 à 12 mois ^[131].

Le score de Rutgeerts est utilisé en pratique pour décrire les lésions endoscopiques. Il prédit la probabilité de récurrence postopératoire et permet ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique après l'intervention chirurgicale ^[132].

c. Dépister la dysplasie ou le cancer colorectal :

Les recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) préconisent la réalisation d'une coloscopie systématique d'évaluation après huit ans d'évolution de toute colite inflammatoire, à l'exception des proctites ou de la MC limitée à un segment du côlon, dans le cadre du dépistage de la dysplasie et du cancer colorectal (CCR).

Le rythme de la surveillance endoscopique est défini après stadification du risque du malade ^[133]. Les patients considérés à haut-risque sont les suivants : antécédent de colangite sclérosante primitive (CSP), antécédent de sténose(s) ou dysplasie (quel que soit son grade) durant les cinq dernières années, colite étendue avec inflammation active sévère, antécédent familial de CCR au

premier degré avant l'âge de 50 ans. Les patients à haut risque de CCR doivent bénéficier d'une coloscopie annuelle.

4.11 Prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF :

L'efficacité de plusieurs anticorps monoclonaux anti-TNF, notamment l'infliximab et l'adalimumab, est bien démontrée dans les diverses situations cliniques rencontrées au cours des MICI.

L'expérience sur la dernière décennie montre également qu'ils ont un bon profil de tolérance, sous réserve de précautions particulières telle que le dépistage d'une primo-infection tuberculeuse.

Ces anticorps monoclonaux ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des MICI mais présentent cependant des limites en termes d'efficacité ^[134, 135].

4.11.3 Immunogénicité des anti-TNF :

Les traitements par anti-TNF monoclonaux peuvent induire la production d'anticorps dirigés contre eux. Pour l'infliximab, cette immunisation est observée chez 10 à 15 % des patients en traitement régulier et chez plus de 50 % des patients ayant reçu un traitement épisodique par infliximab.

Des anticorps contre l'adalimumab sont également détectés chez une fraction importante de malades. La présence de ces anticorps diminue la réponse clinique au traitement et augmente le risque de réactions d'intolérance à l'administration du produit ^[136].

Il a été montré que les anticorps dirigés contre l'infliximab pouvaient être transitoires et disparaître avec le temps, et dans ce cas rarement associés à une perte de réponse ^[137].

Inversement, la présence d'anticorps persistants conduisait à une perte de réponse au traitement dans la majorité des cas.

Ces anticorps permanents apparaissent le plus souvent au cours de la première année de traitement, à l'inverse des anticorps transitoires qui pourraient apparaître tout au long de la durée du traitement. ^[138]

4.11.4 Dosages des anti-TNF et des anticorps anti-drogue (dirigés contre l'anticorps anti-TNF) :

L'utilisation des dosages d'anti-TNF peut aider à la prise en charge de ces patients.

Ainsi, chez les patients atteints de MC traités par Infliximab en traitement d'entretien, une concentration sanguine d'Infliximab considérée comme thérapeutique ($> 1,2$ g/ml) 4 semaines après la dernière perfusion d'Infliximab est associée à un taux plus élevé de rémission clinique, à une diminution plus marquée de la C-réactive protéine (CRP) et à une amélioration plus fréquente des lésions endoscopiques ^[139].

Cependant, des malades en perte de réponse à l'Infliximab qu'une réponse clinique à l'optimisation était observée de manière équivalente quels que soient les taux résiduels d'Infliximab observés lors de la perte de réponse au traitement ^[140].

Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du dosage sanguin des anticorps monoclonaux et des anticorps anti-drogue chez les sujets en perte de réponse à un traitement anti-TNF.

Un travail récent a montré que l'ajout d'un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'IFX et en perte de réponse au traitement, permettait d'obtenir une diminution du taux des anticorps et une augmentation des taux résiduels d'Infliximab ^[141].

4.11.5 Les options thérapeutiques en cas de perte d'efficacité :

Les options thérapeutiques pour les patients en perte de réponse comprennent une augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement, l'ajout ou l'optimisation d'un traitement immunosuppresseur (par thiopurines ou méthotrexate), une solution chirurgicale, le changement vers un autre antiTNF ou un traitement d'une autre classe thérapeutique ^[134, 135].

Quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée vis-à-vis des patients en perte de réponse à un traitement antiTNF, elle reste aujourd'hui encore largement empirique. Comme nous le discuterons plus loin, le dosage des taux résiduels et des anticorps antidrogue peut aider à la décision thérapeutique en cas d'échec d'un traitement anti-TNF.

a. Optimisation du traitement anti-TNF :

Pour l’Infliximab, la survenue d’une perte de réponse justifie un rapprochement des perfusions ou une augmentation de la posologie. Lorsque les symptômes réapparaissent avant le délai de 8 semaines, il est logique de raccourcir l’intervalle entre 2 injections (par exemple à 7 semaines si les symptômes réapparaissent une semaine avant la perfusion prévue). On peut raccourcir le délai jusqu’à 6 semaines, voire 4 semaines. Si, en revanche, les symptômes réapparaissent précocement ou persistent après une perfusion à 5 mg/kg, il est logique d’augmenter la dose d’Infliximab (jusqu’à 2 10mg/kg). Les données montrent que l’Infliximab peut être augmenté à 10m/kg et contrôler les symptômes dans la majorité des cas (réponse chez plus de 80 % des patients à la semaine 4) ^[142]. Ceci peut être réalisé une fois avec une reprise par la suite de la posologie 5 mg/kg. Pour l’Adalimumab, les données montrent qu’une réponse peut être obtenue en passant à une injection hebdomadaire ^[143].

b. Changement thérapeutique par un autre anti-TNF :

Les taux de réponse avec Adalimumab sont moins bons chez les patients ayant reçu de l’Infliximab par rapport aux patients naïfs de tout anti-TNF ^[144, 145].

Dans les essais thérapeutiques, un intervalle d’au moins deux mois est respecté entre ces traitements. En pratique clinique, nous avons pris l’habitude d’espacer deux biothérapies différentes d’au moins un mois.

Cette habitude tient à l’expérience d’une mort subite chez un patient ayant reçu deux anticorps monoclonaux anti-TNF au cours de la même semaine ^[146].

Après confirmation de l’échec d’un anticorps anti-TNF en première ligne, la première question est de décider s’il faut envisager un traitement par un deuxième anticorps anti-TNF autrement dit rester dans la même famille thérapeutique et faire ce qui est appelé un **switch** ou bien changer de classe thérapeutique en faisant appel à une biothérapie ayant un mode d’action différent autrement dit faire un **swap**.

Ce choix est difficile car il n’existe à ce jour aucun essai randomisé ayant comparé ces deux stratégies pour guider notre décision que ce soit dans la MC ou dans la RCUH.

C'est à l'aide d'éléments scientifiques indirects et donc avec un niveau de preuve encore assez faible que nous pouvons répondre aujourd'hui à cette question.

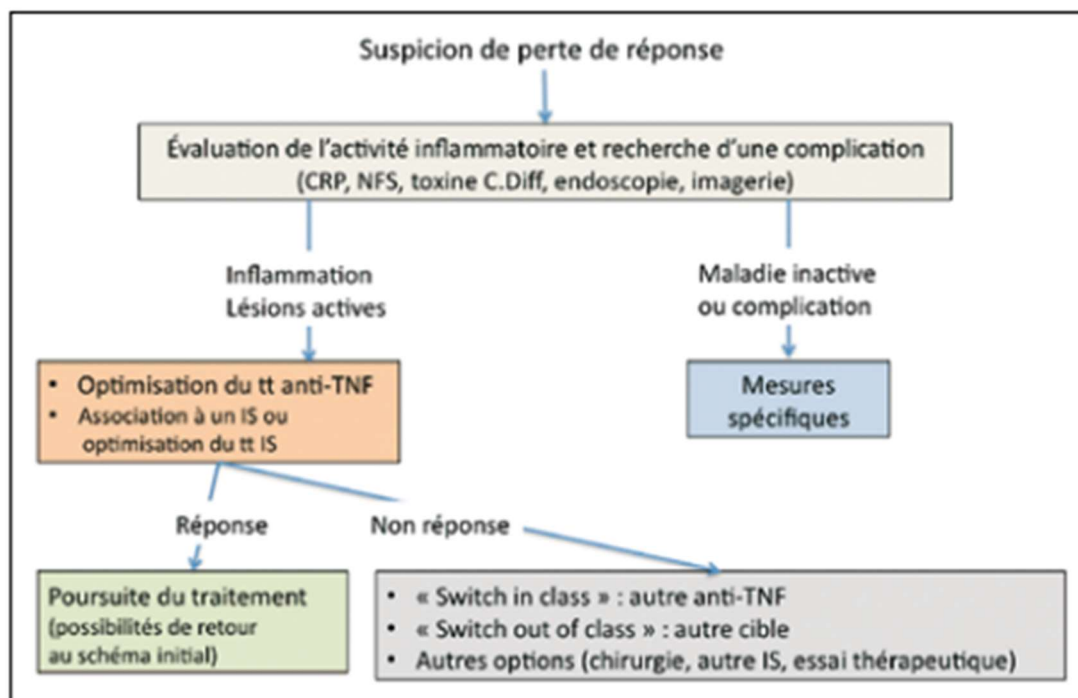


Figure 11 : Algorithme thérapeutique en cas suspicion de perte de réponse à la 1ère Anti TNF.

		Anticorps anti-drogue (ADA)	
		Négatif	Positif
Taux résiduels	Bas	• Augmentation de dose ou de fréquence des injections • Ajout d'un immunosuppresseur?	• Augmentation de dose ou de fréquence des injections • Ajout d'un immunosuppresseur • Changement pour un autre anti-TNF
	Élevés	• Ajout d'un immunosuppresseur • Changement pour une autre classe de biothérapie	

Figure 12 : Mesures de taux résiduels et d'anticorps anti-drogue (ADA) et décision thérapeutique chez les patients ayant une perte de réponse et une maladie active.

5. MICI et vaccination contre SARS-CoV-2 (Covid 19) :

De nombreux patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont été atteints par la COVID-19. Le taux de contamination ne semble pas différent de celui de la population générale. En dehors des corticoïdes oraux, les autres traitements des MICI que sont les immunosuppresseurs, les biothérapies et/ou les inhibiteurs de Janus kinase ne semblent pas associés à un sur-risque de développer une forme sévère de COVID-19.

5.1 - Vaccination

Deux vaccins à ARN messager (Pfizer-BioNTech et Moderna), deux vaccins viraux vectorisés (Astra-Zeneca et Janssen) et un vaccin antigénique (Novavax) sont désormais accessibles en France. Contrairement à certaines idées reçues, des vaccins de ce type sont étudiés depuis plus de 20 ans et ont déjà été utilisés dans la lutte contre d'autres infections virales. De ce fait, avec un bon recul, aucun élément ne permet de considérer qu'il existerait un sur-risque lié à l'utilisation de ces vaccins y compris chez les patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou inhibiteur de Janus Kinase.

Les effets secondaires du vaccin sont le plus souvent limités à une réaction locale au niveau du point d'injection et/ou à des symptômes pseudogrippaux. Il n'y a, à ce jour, aucun élément suggérant que la vaccination pourrait favoriser la survenue de poussées de MICI ou aggraver une poussée en cours. Il n'y a donc pas de contre-indication à proposer de vacciner un patient même s'il est en poussée de la maladie.

En conséquence, les sociétés savantes, recommandent à tous les patients atteints de MICI, considérés comme immunodéprimés, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins, de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2 en utilisant un vaccin à ARNm.

Dans la population générale, un schéma vaccinal bien mené permet de protéger de façon durable et à plus de 90 % contre les formes sévères (nécessitant une hospitalisation) de la COVID-19. Les schémas vaccinaux sont constitués d'une primovaccination pour déclencher la protection immunitaire suivi de rappels (ou boost vaccinal) permettant de maintenir la protection.

5.1.1 - Primovaccination :

La primovaccination est habituellement constituée par 2 doses de vaccin, une seule dose en cas d'antécédent d'infection à la COVID.

Des études suggèrent que les patients immunodéprimés pourraient avoir une immunité vaccinale moins forte que la population générale. En conséquence, il est recommandé pour les patients traités par azathioprine ou méthotrexate ou par chimiothérapie associée à une lymphopénie ($<500/\text{mm}^3$) ou par l'association de deux traitements immunosuppresseurs, d'être vacciné avec un vaccin à ARNm et de recevoir 3 doses de vaccin au lieu de 2 pour la primovaccination, avec un intervalle de 4 semaines entre les injections (2 doses en cas d'antécédent d'infection). Pour les personnes recevant un immunosuppresseur n'entrant pas dans les catégories précitées ou atteintes d'un déficit immunitaire primitif, un schéma vaccinal à 2 ou 3 doses sera à discuter au cas par cas.

5.1.1 - Boost vaccinal/Rappel :

Quel que soit le schéma de primovaccination (2 ou 3 doses) et en l'absence de survenue d'une infection à SARS-COV2 depuis la dernière dose reçue, un rappel vaccinal devra être effectué dès le 3e mois (au plus tard au 7ème mois) après la dernière dose du schéma initial ou après la dernière infection au COVID-19 si elle est survenue dans l'intervalle.

De rares cas de thromboses vasculaires ont été rapportés chez des patients jeunes (moins de 55 ans) ayant été vaccinés par les vaccins viraux vectorisés (Astra

Zeneca, Janssen). Le taux d'incidence de ces événements n'est pas augmenté mais le lien de causalité entre les phénomènes de thrombose et ces vaccins sont toujours à l'étude. De ce fait il a été recommandé de n'utiliser ces vaccins que chez les adultes de plus de 55 ans.

5.2 Traitement :

Il n'est pas recommandé d'interrompre ou de reporter la mise en place d'un traitement immunomodulateur dès lors que cela est justifié pour la prise en charge d'une MICI, bien qu'une vaccination contre le SARS-CoV-2 soit recommandée avant l'introduction d'un tel traitement.

En cas d'infection chez un patient sous traitement immunosuppresseur, il est recommandé de suspendre le traitement au moins 7 à 10 jours et le reprendre à la résolution des symptômes. Les traitements antiviraux, qu'ils soient préventifs ou bien curatifs précoces (anticorps monoclonaux, petite molécule), mis à disposition pour prévenir la survenue d'une infection sévère à SARS-COV2 ne sont pas actuellement pas indiqués en systématique chez les patients atteints de MICI. Ils seront à discuter au cas par cas en fonction des traitements en cours et des autres comorbidités.

Vaccinées ou non, nous rappelons à toutes les personnes lisant ces recommandations que la vaccination contre le SARS-CoV-2 ne doit pas s'accompagner d'un relâchement des mesures barrières qui permettent de freiner la progression de l'épidémie en particulier chez les patients sous traitement immun modulateur.

PARTIE PRATIQUE

1- Méthodologie

1.1. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective, descriptive déterminant la prévalence des MICI sous biothérapie au niveau de service de médecine interne à l'établissement mixte hospitalier de Laghouat sur une année de 01 Janvier jusqu'à 31 décembre 2021.

1.2. Objectif de l'étude :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues malgré l'augmentation rapide de leur incidence ces dernières années, À Laghouat comme toutes les villes de l'Algérie et dans le monde, il existe de nombreux cas de MICI (Recto colite-hémorragique et maladie de Crohn) pris en charge selon plusieurs protocoles thérapeutiques, entre autre la biothérapie : Anti TNF α , Quelle est la prévalence des MICI hospitalisés traitées par anti-TNF α au niveau du service de médecine interne durant une période d'une année (1er janvier 2021 - 31 décembre 2021) et quel est leur profil clinico-biologique, radiologique et évolutive?

1.2.1 Objectif principal :

Notre objectif principal est de déterminer de manière rétrospective la prévalence hospitalière des MICI sous biothérapie anti TNF α au niveau du service de médecine interne durant une période d'une année (1er janvier 2021 - 31 décembre 2021).

1.2.2 Objectifs secondaires :

- Déterminer le profil clinique biologique et radiologique des patients sous biothérapie.
- Déterminer la stratégie la plus impliquée dans la PEC des MICI au niveau de service médecine interne Laghouat (*Step up/Top down*).
- Étudier le profil évolutif sous biothérapie (efficacité/tolérance).
- Déterminer la prévalence des cas résistants.

1.3 Population étudiée :

Les patients inclus sont les patients atteints de MC et les malade atteints de RCUH, ayant été traités ou non par une perfusion d'Infliximab ou d'Adalimumab durant la période d'étude (01 Janvier jusqu'à 31 décembre 2021) au niveau de service de médecine interne à l'établissement mixte hospitalier de Laghouat.

On été exclus les patients suivants :

- Patients déments.
- Patients décédés.

1.4 Recueil des données :

Le recueil des données se fait sur dossiers des patients hospitalisés au niveau de service de médecine interne ou des dossiers au niveau de consultation de hépato-gastro-entérologie de Guelleuma,

au total, 34 patients ont été identifiés porteurs de MICI dont 27 atteints de maladie de Crohn (soit 79.41%) et 7 atteint de RCUH (soit 20.59%) avec un âge moyen de 37.2 ans et des extrêmes allant de 18-62 ans et un sexe ratio 1.13.

1.4 Les paramètres recueillis :

Les paramètres recueillis sont résumés dans la fiche de recueil des données de l'annexe 1.

-Données de l'état civil du patient : nom, prénom, âge, notion de mariage consanguin.

- Antécédents personnels : médicaux et chirurgicaux ou toxique

-Antécédents familiaux de MICI.

-statut vaccinal.

-Date et circonstances de découverte de la maladie

-Examen paraclinique.

-Localisations et complications de la maladie

-Traitement par Anti TNF α : stratégie suivie, traitement conventionnel, schéma thérapeutique, traitement combiné, Evolution et effets indésirables ...

1.6 Analyses des données :

Les résultats sont présentés, sauf exception, en nombre de patients suivis de la valeur en nombre n et en pourcentage ainsi qu'en moyenne accompagnée de la médiane et des extrêmes.

2- Résultats

Parmi les 34 patients atteints de MICI 23 ont été identifiés sous biothérapie : Anti TNF α

(L'Infliximab ou Adalimumab.)

2.1 Prévalence hospitalière des MICI :

- Prévalence des MICI hospitalisés au niveau de service de médecine interne sur la période de 01 janvier 2021 à 31 décembre 2021 est : 34 sur 816 = 4.17%.
- Prévalence des MICI sous biothérapie au niveau de service de médecine interne sur la période de 01 janvier 2021 à 31 décembre 2021 est : 23 sur 816 = 2.82%, environ 03 patient pour 100 hospitalisations.

I. MICI :

1. Type de MICI sous biothérapie Anti TNF α :

	N des patients	Percent %
MC	18	78.26
RCUH	5	21.74

Tableau 13 : la répartition des patients sous biothérapie en fonction de type MICI.

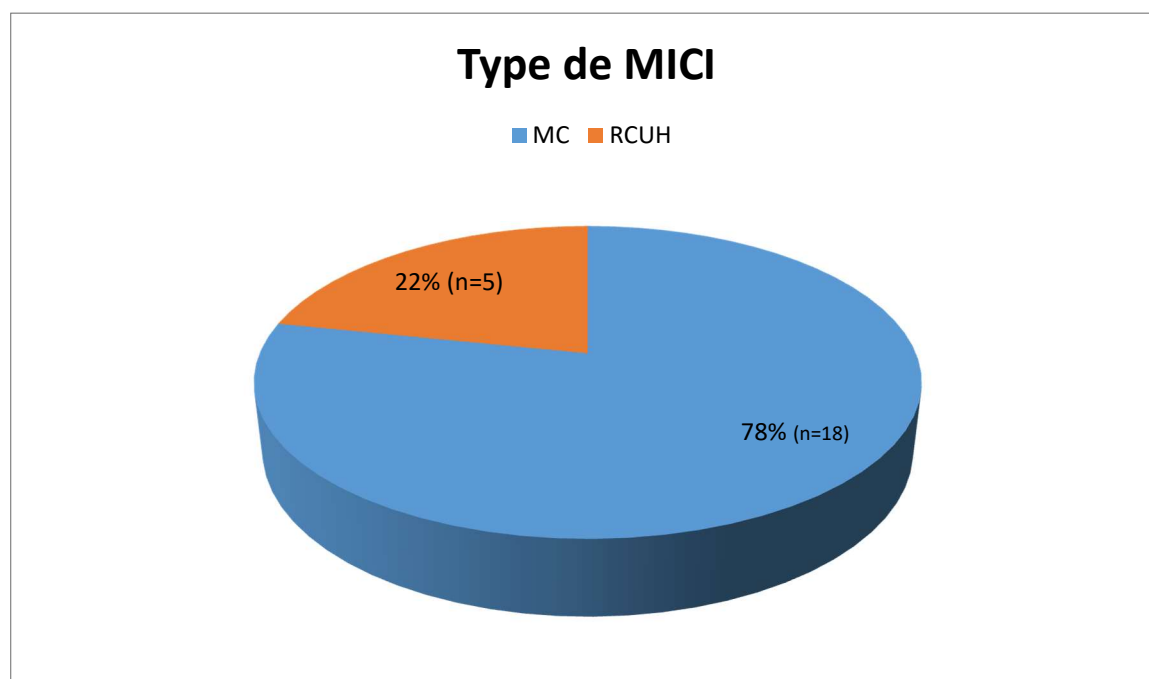


Figure 13 : la répartition des patients sous biothérapie en fonction de type de MICI.

Commentaire : On note que la majorité des patients sont des patients atteints de maladie de Crohn au nombre de 18 (soit 78.26%) le reste des patients au nombre de 5 (soit 21.74%) sont atteints de RCUH.

2. L'âge :

La moyenne d'âge de nos malades était de 37.2 +/- 11.59167 avec des extrêmes allant de 18 à 62 ans.

2.1 L'âge de diagnostic :

L'âge moyen des patients au moment de diagnostic est 32 ans avec des extrêmes allant de 13-50 ans.

3. Le sexe :

Sexe	N malade	%
Hommes	13	56.52
Femmes	10	43.48
Totale	23	100

Tableau 14 : la répartition des patients en fonction de sexe.

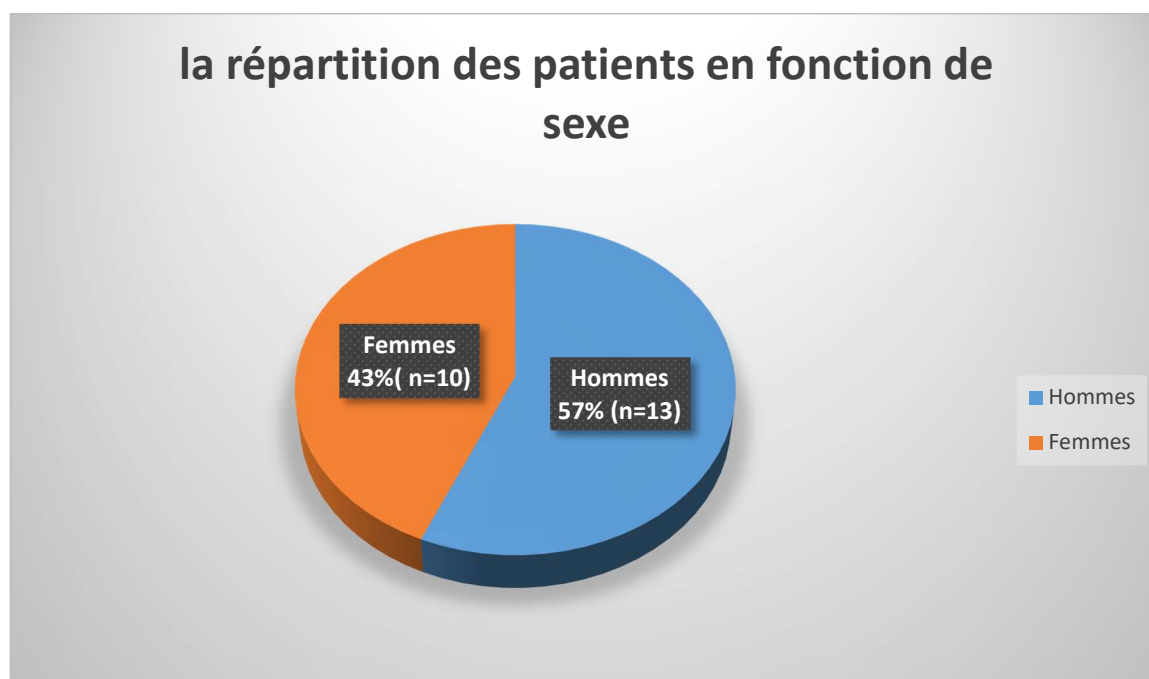


Figure 14 : la répartition des patients en fonction de sexe.

Commentaire : On note que les MICI dans notre série sont répartis comme suit :

- 13 hommes, soit 56.52%.
- 10 femmes, soit 43.48%
- Un sexe ratio de 1.3 (13/10)

Dans notre série, les MICI sont présents chez les hommes et les femmes.

Une prédominance non significative pour les hommes.

4. Notion de consanguinité chez les parents :

Notion de consanguinité	N malade	%
oui	04	17
non	19	83
Totale	23	100

Tableau 15 : notion de consanguinité.

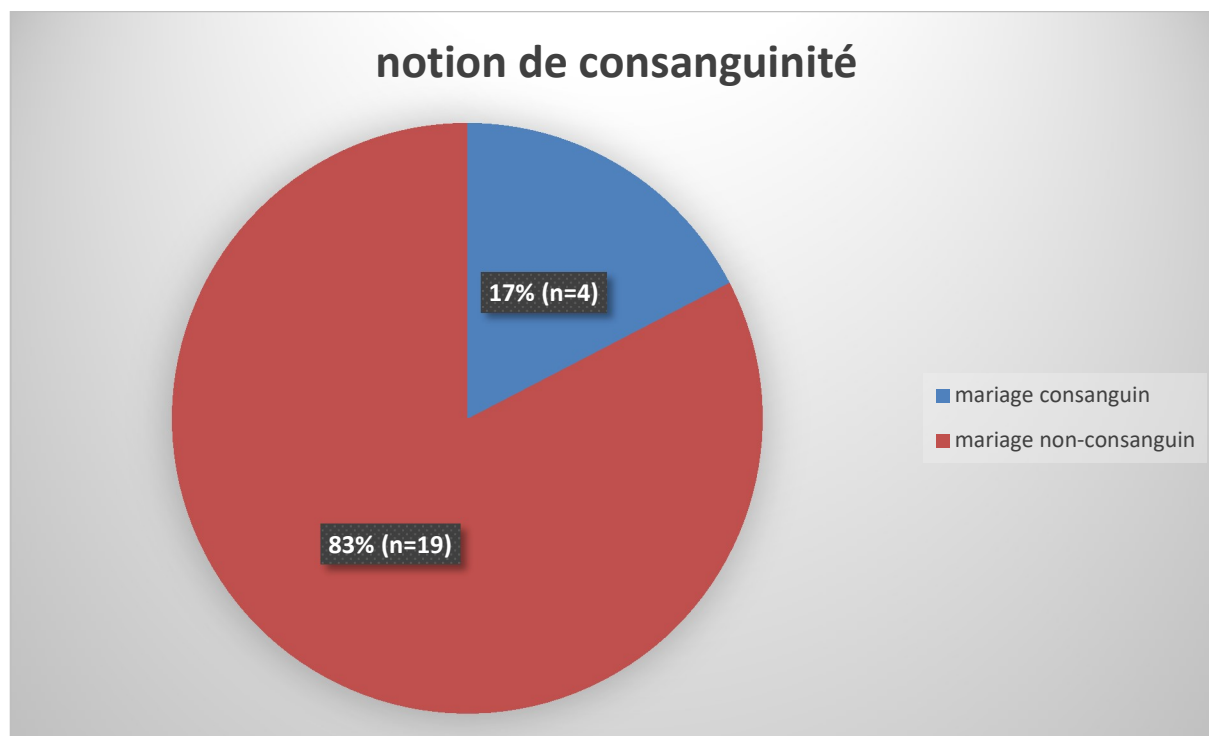


Figure 15 : notion de consanguinité.

Commentaire : Dans la série qu'on a faite on a trouvé que 04 patients (soit 17.39%) sont issus d'un mariage consanguin.

5. ATCD :

5.1 ATCD pathologique :

5.1.1 HTA :

HTA	N malade	%
Hypertendu	02	09
Non hypertendu	21	91
Totale	23	100

Tableau 16 : HTA chez les patients atteints de MICI sous biothérapie.

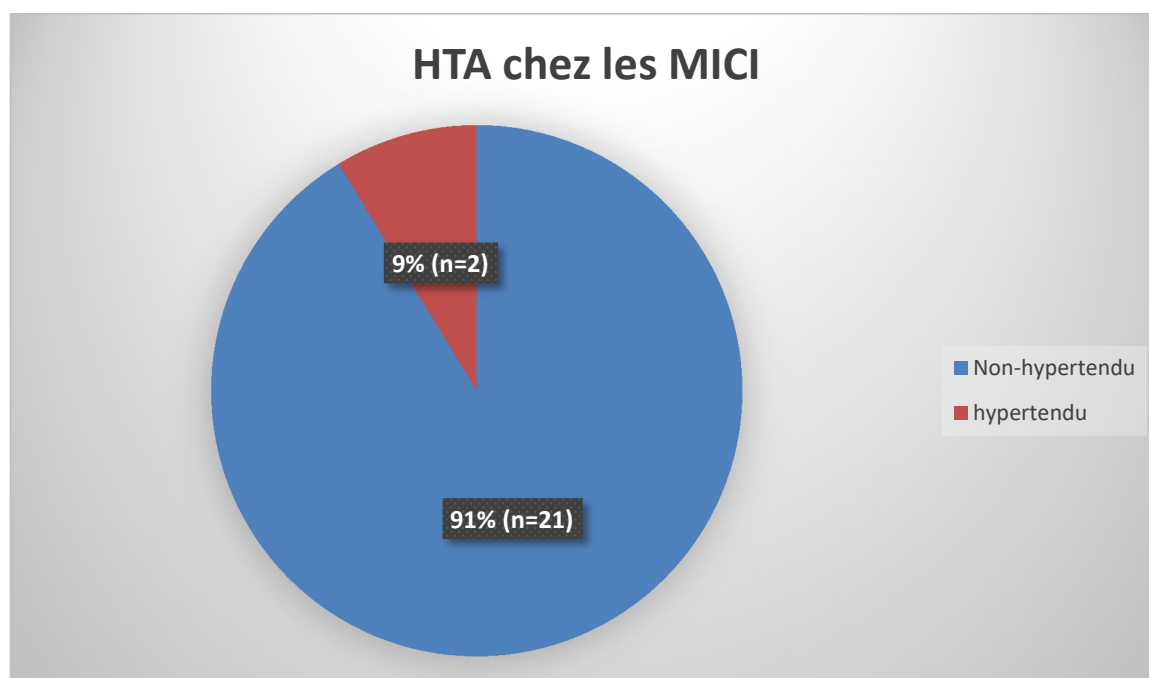


Figure 16 : HTA chez les patients atteints de MICI sous biothérapie.

Commentaire : 02 patients parmi les 23 (soit 8.7%) sont hypertendus.

5.1.2 Diabète :

Diabète	N malade	%
Diabétique	03	13
Non diabétique	20	87
Totale	23	100

Tableau 17 : Diabète chez les MICI sous biothérapie.

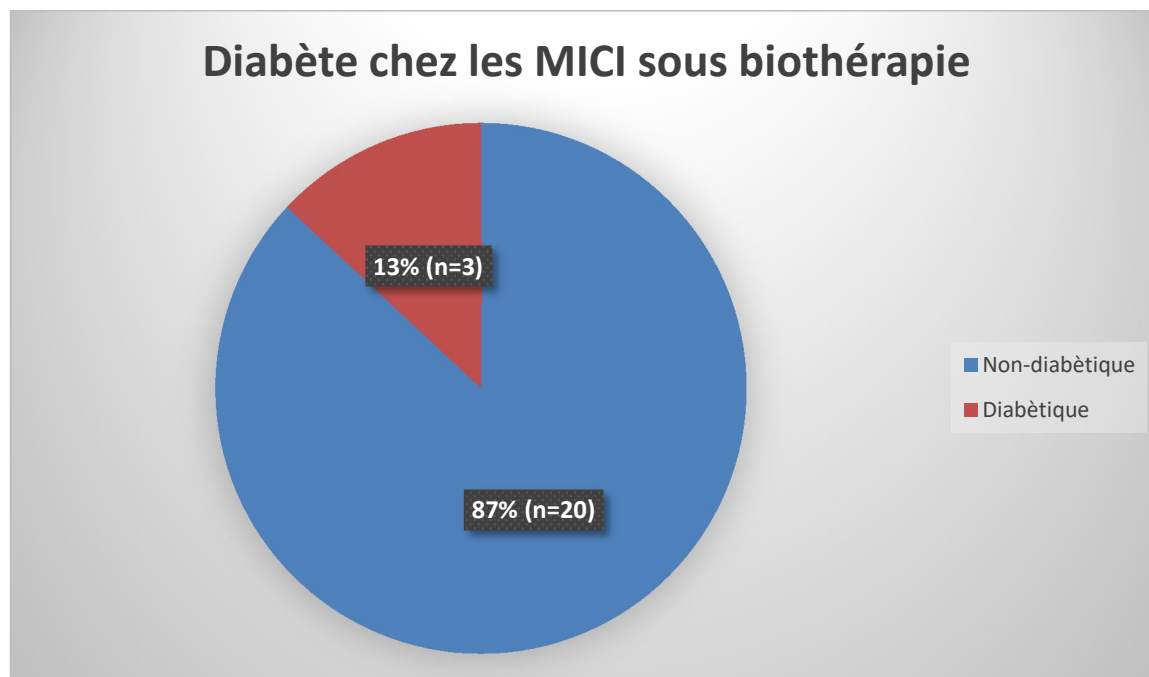


Figure 17 : Diabète chez les MICI sous biothérapie.

Commentaire : 03 patients parmi les 23 (soit 13.04) sont diabétiques.

5.2 Toxicologique :

Tabagisme	N malade	%
fumeur	09	39
Non fumeur	14	61
Totale	23	100

Tableau 18 : Tabagisme chez les MICI sous biothérapie.

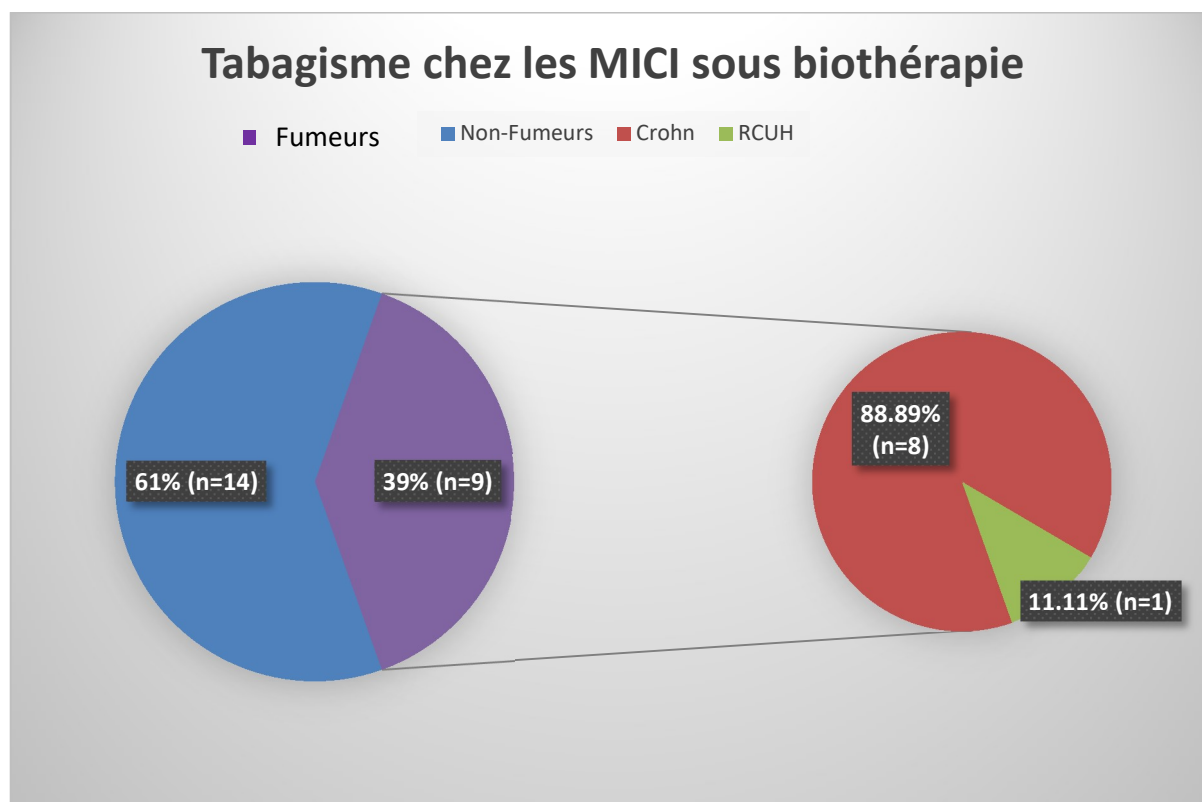


Figure 18 : Tabagisme chez les MICI sous biothérapie.

Commentaire : Dans notre série la notion d'alcoolisme a été retrouvé chez 0 patients, d'ailleurs on a trouvé 09 patients tabagiques (soit 39.13%).

5.3 Chirurgicaux :

5.3.1 Pourcentage des patients avec ATCD chirurgicaux

ATCD chirurgicaux	N malade	%
Avec ATCD	08	34
Sans ATCD	15	65
Totale	23	100

Tableau 19 : Pourcentage des patients avec ATCD chirurgicaux.

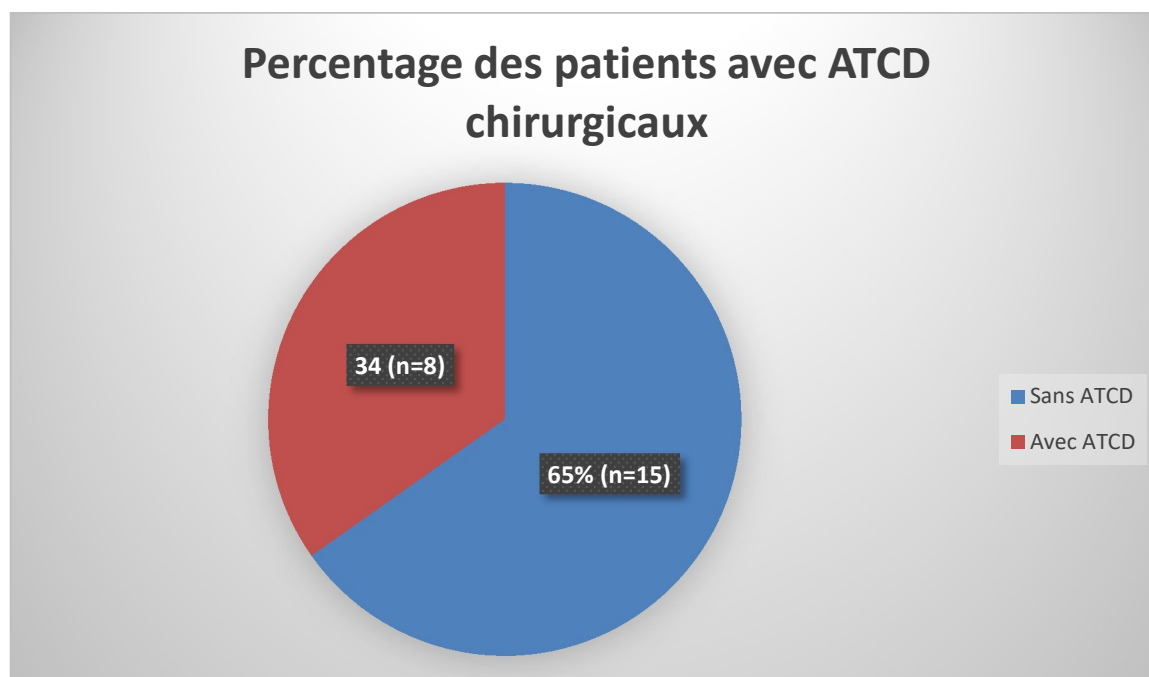


Figure 19 : Pourcentage des patients avec ATCD chirurgicaux.

Commentaire : 08 patients parmi les 23 ont des ATCD Chirurgicaux, les 08 sont atteints de maladie de Crohn.Ce qui explique la gravité relative de cette pathologie.

5.3.2 Types de l'intervention chirurgicale :

Type de l'intervention	N malade	%
Fistulotéctomie	03	37
Résection de grêle	02	25
Iléo-colotectomie	01	12.5
Drainage d'un abcès	01	12.5
appendicectomie	01	12.5
Totale	08	100

Tableau 20 : Type de l'intervention chirurgicale.

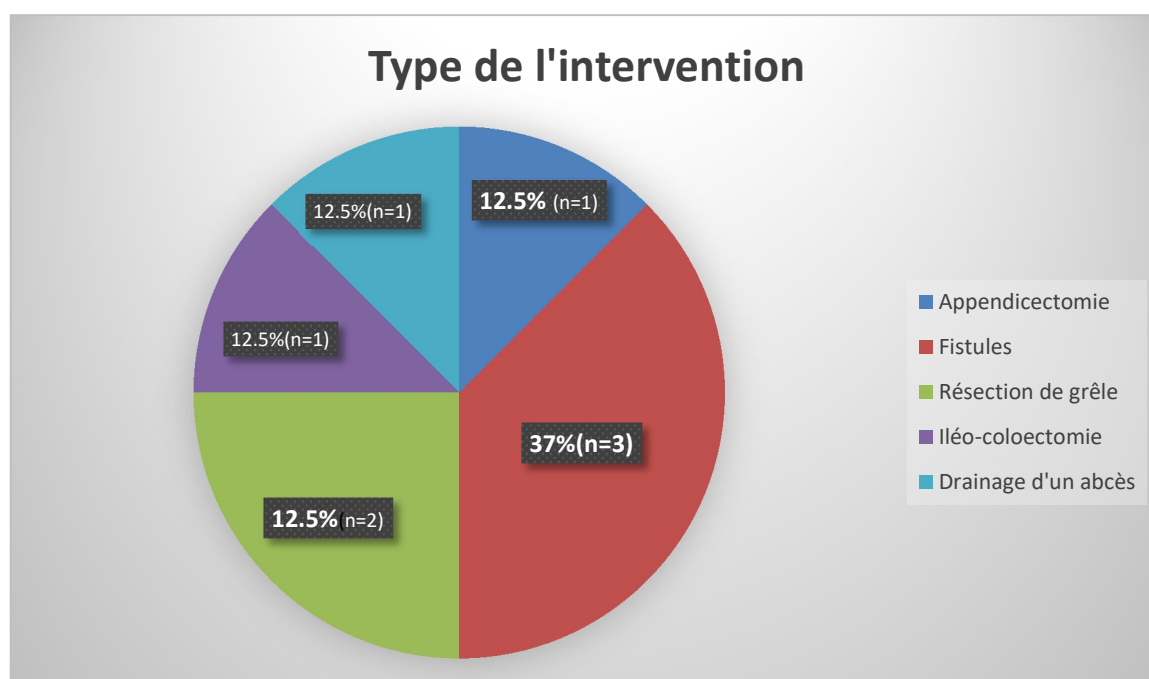


Figure 20 : Type de l'intervention chirurgicale.

Commentaire : La majorité des interventions pratiquées sont les fistulectomies par 37.5%(soit 03 patients) puis les résections grêliques par 25%(02 patients) et plus rarement l'ileo-coloectomie, drainage d'abcès et l'appendicectomie par 12% (soit 01 patient).

5.4 ATCD familiaux des MICI :

ATCD familiaux des MICI	N malade	%
Avec ATCD familial	06	26
Sans ATCD familial	17	74
Totale	23	100

Tableau 21 : ATCD familiaux des MICI.

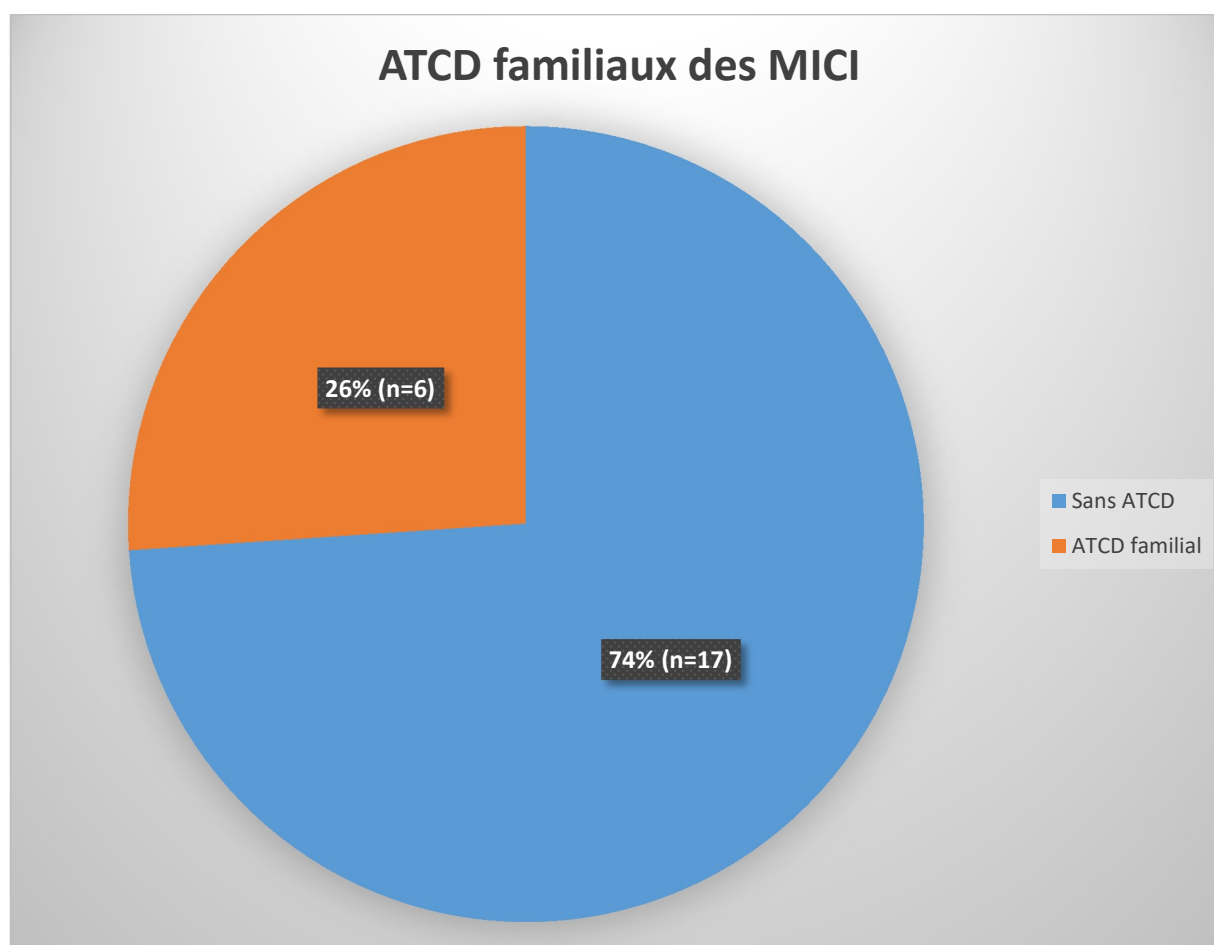


Figure 21 : ATCD familiaux des MICI.

Commentaire : 06 patients parmi les 23 (soit 26.07 %) ont des relatives de 1^{er} ou 2^{ème} degré (père, mère, frère, cousins etc.) atteints d'une maladie inflammatoire intestinale. Tous les patients sont atteints de maladie de Crohn, ce qui confirme la notion de Crohn familiale dans notre population.

II. Maladie de Crohn :

1. Caractéristiques :

Selon l'étude qu'on a faite, parmi les 23 patients atteints de MICI sous biothérapie 18 patients sont atteints de maladie Crohn (soit 78.26%).

1.1 Age :

Un âge moyen de 36.8 ans +/- 11.65356 avec des extrêmes allant de 18-62

1.2 Age moyen de découverte :

Un âge moyen de découverte de 31.6 ans +/-11.7536, avec des extrêmes allant de 13 à 50.

1.3 Le sexe :

sexe	N malade	%
homme	11	61
femme	07	39
Totale	18	100

Tableau 22 : Le sexe des patients atteints de maladie de Crohn.

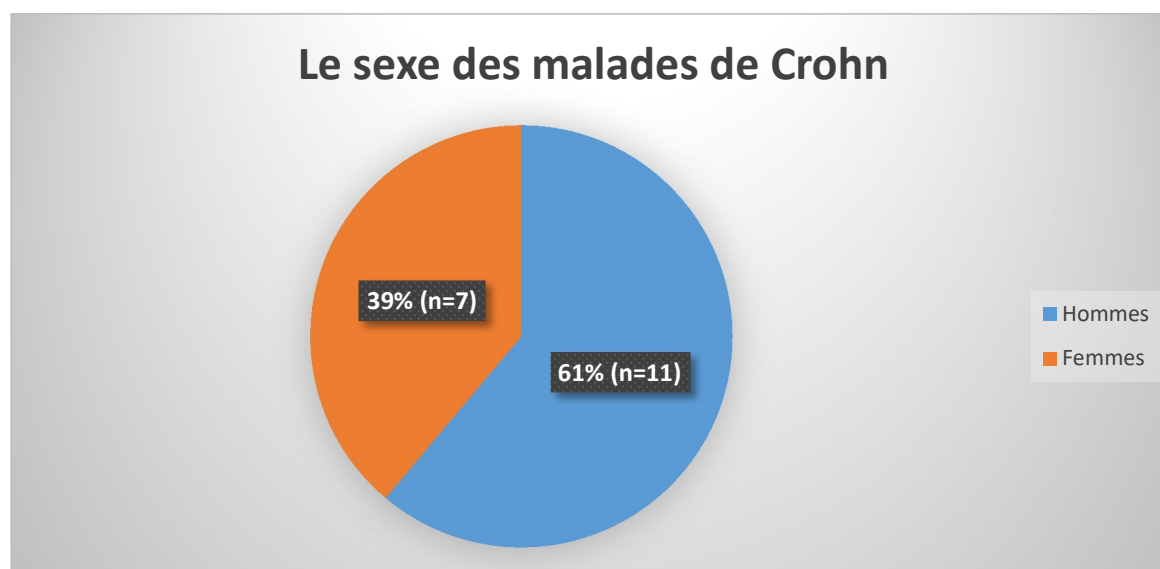


Figure 22 : Le sexe des patients atteints de maladie de Crohn.

Commentaire : un sexe ratio H/F (11/7) =1.57 avec une prédominance masculine.

2. Clinique :

2.1 Circonstances de découverte :

Circonstances de découverte	N malade	%
Manifestations digestives isolés	10	56
Manifestations digestive et générales	02	11
Forme compliqués avec signes digestive et générale	06	33
Totale	18	100

Tableau 23 : Circonstances de découverte d'une MICI chez les MC sous biothérapie.

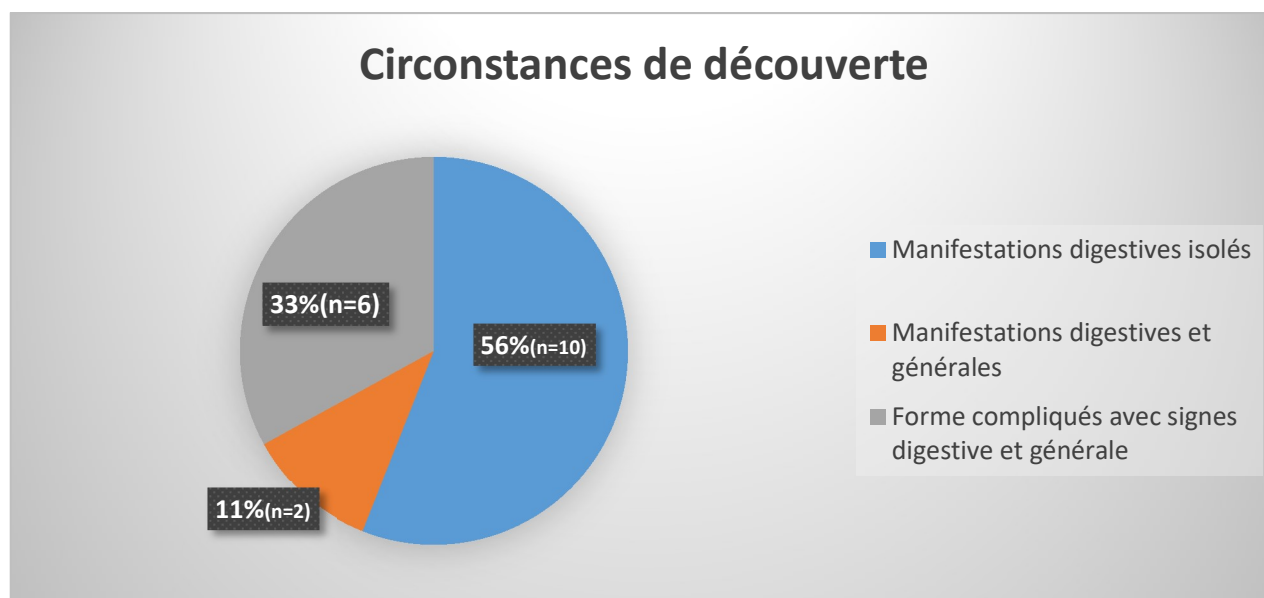


Figure 23 : Circonstances de découverte d'une MICI chez les MC sous biothérapie.

Commentaire : 10 (soit 56%) patients atteints de Crohn sont révélés par des signes digestifs isolés (Diarrhée, constipation, douleurs abdominales etc.), 02 (soit 11%) patients par des signes digestifs associés à des signes généraux (AEG, syndrome infectieux, anémie etc.), le reste 06 cas (soit 33%) sont révélés par une complication (complications intestinale, Ano périnéale etc.) associée à des signes digestifs et généraux.

2.1.1 Les manifestations digestives de MC :

Manifestastions digestives de MC	N malade	%
Dlrs+diarrhée non glairo-sanglante	07	39
Dlrs+diarrhée glairo-sanglante	05	23
Dlrs+constipation	06	33
Totale	18	100

Tableau 24 : Manifestations digestive de MC.

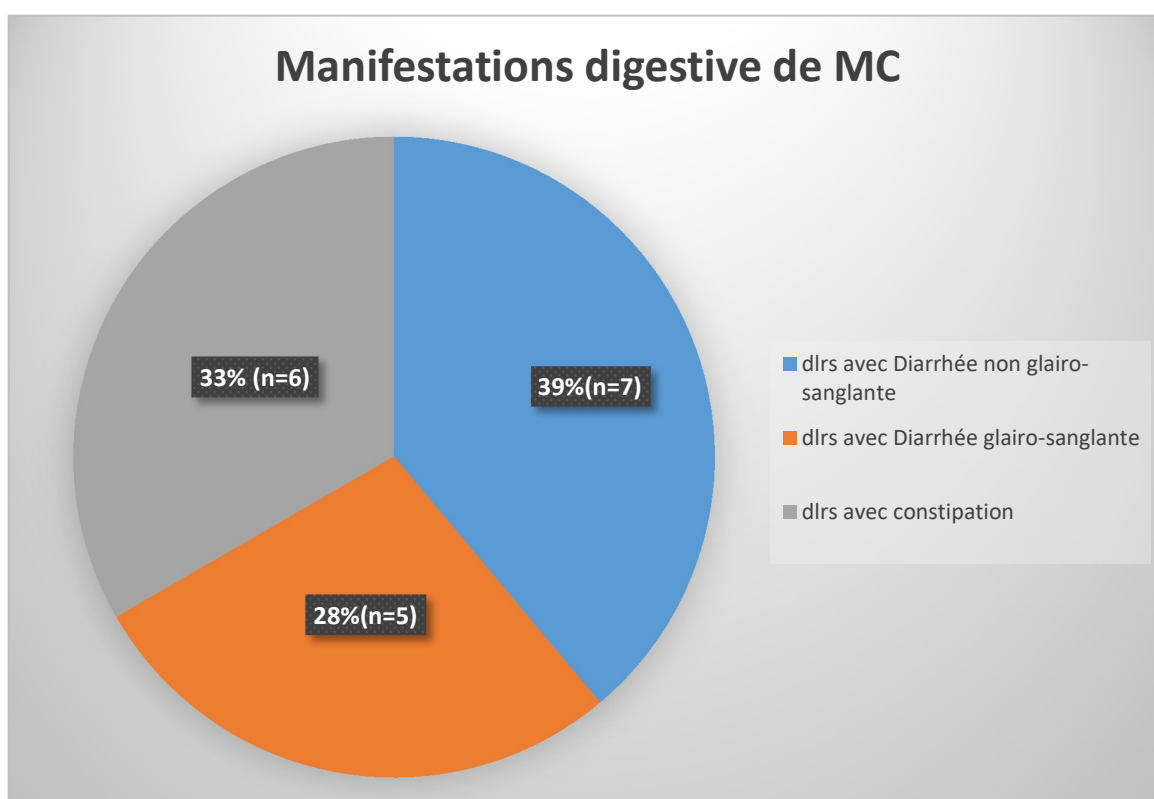


Figure 24 : Manifestations digestive de MC.

Commentaire : Tous les patients MC ont présentés des douleurs abdominales associés à un autre signe digestif (Dlrs avec diarrhée non glairo-sanglante : 07 patients (soit 39%), Dlrs avec diarrhée glairo-sanglante : 05 patients (soit 28%), Dlrs avec constipations : 06 patients (soit 33%).

2.1.2 Manifestation générale :

L'anémie carencielle est la seule manifestation générale démontrée chez notre population.

2.1.3 Découverte par une complication :

Type de complication de découverte	N malade	%
homme	11	61
femme	07	39
Totale	18	100

Tableau 25 : Type de complication découverte.

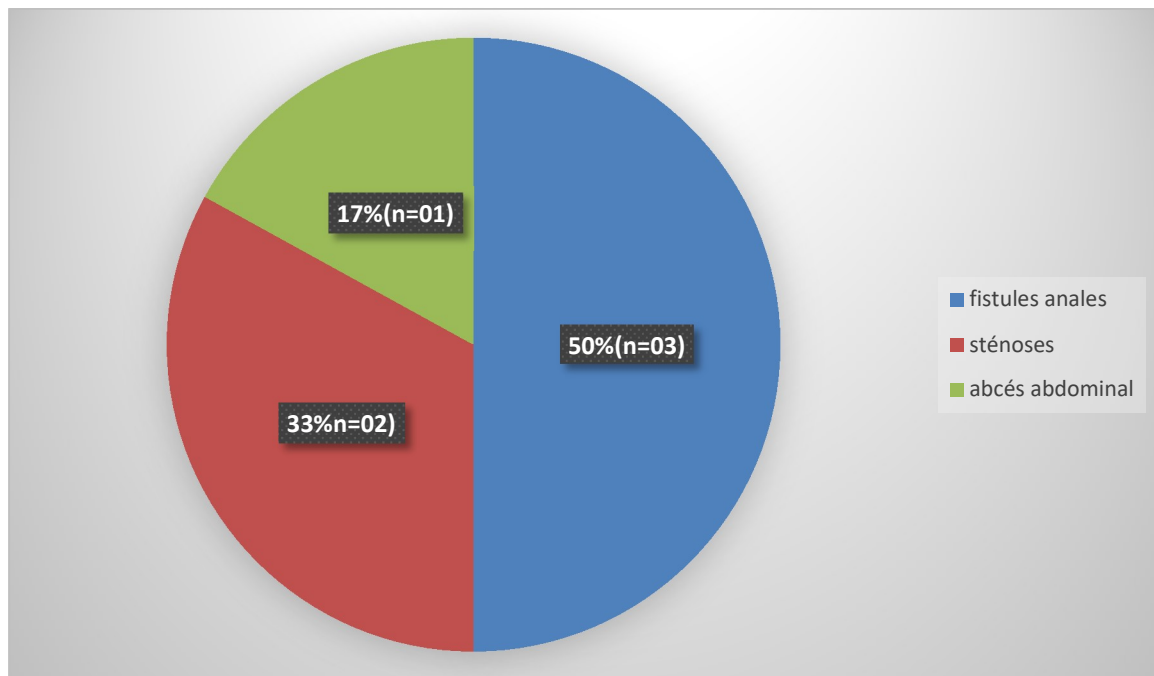


Figure 25 : Type de complication découverte.

Commentaire : La moitié des patients (soit 03 patients) qui sont compliqués au moment de découverte présentent des lésions Ano périnéale type fistules, 33% des patients (soit 02 patients) sont découverte par des sténoses intestinales et le reste par un abcès abdominal 17% (un patient).

3. La localisation :

	Localisation				
	Iléale isolé	Iléocaecale	Colon gauche isolé	Ano-périneale	Iléo-colique avec atteint ano-périneale
Nombre des patients	2	12	1	0	3
Pourcentages	11.11 %	66.67%	5.56%	0%	16.67%

Tableau 26 : Répartition de la localisation chez les patient MC.

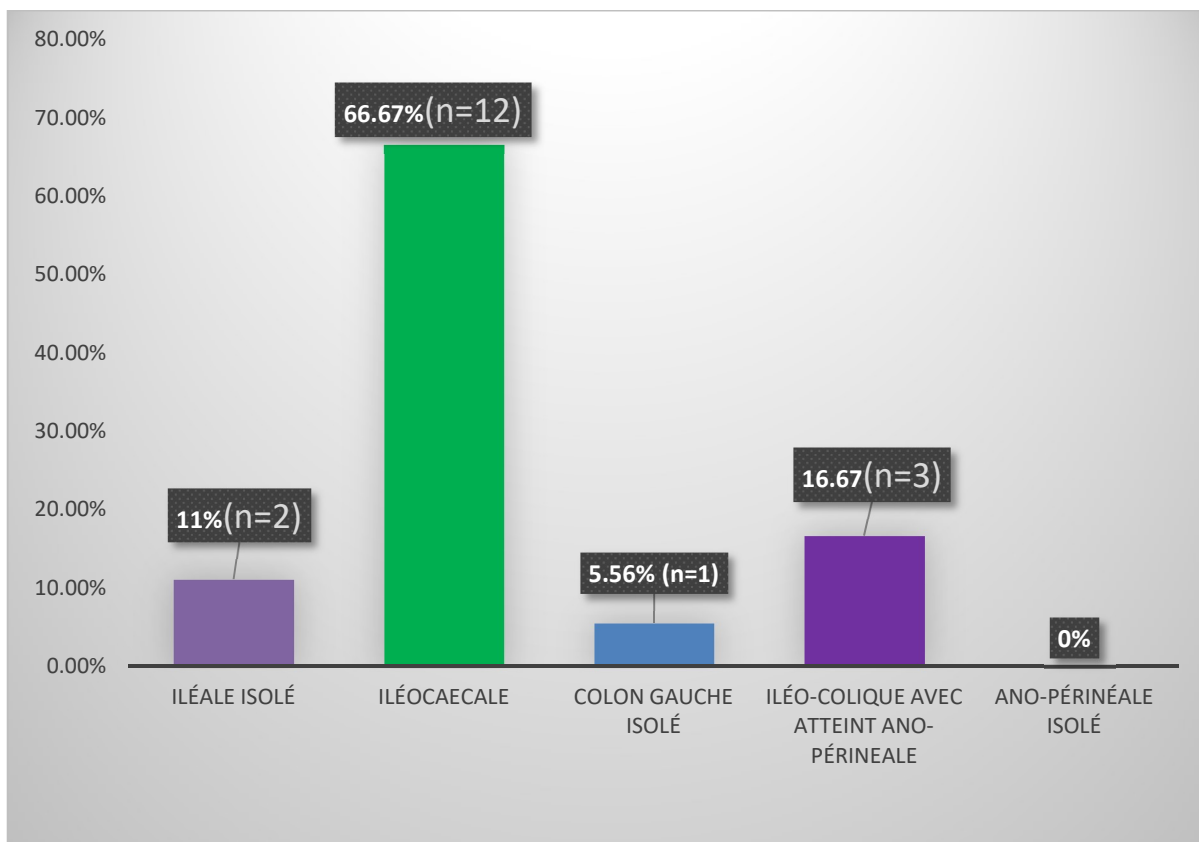


Figure 26 : Répartition de la localisation de MC.

Commentaire : Dans notre étude on trouve que la localisation iléo-caecale est la plus fréquente de nombre de 12 cas (soit 66.67%)

4. Histologie :

Tous les patients (100%) malades de Crohn ont réalisés des biopsies avec une étude anapatho-histologique sur laquelle le diagnostic est confirmé, l'aspect majoritairement retrouvé est le granulome sans nécrose caséuse.

5. Manifestations extra-digestives MED :

MED	N malade	%
Sans MED	12	67
Avec MED	06	33
Totale	18	100

Tableau 27 : Patients avec manifestations extra-digestives.

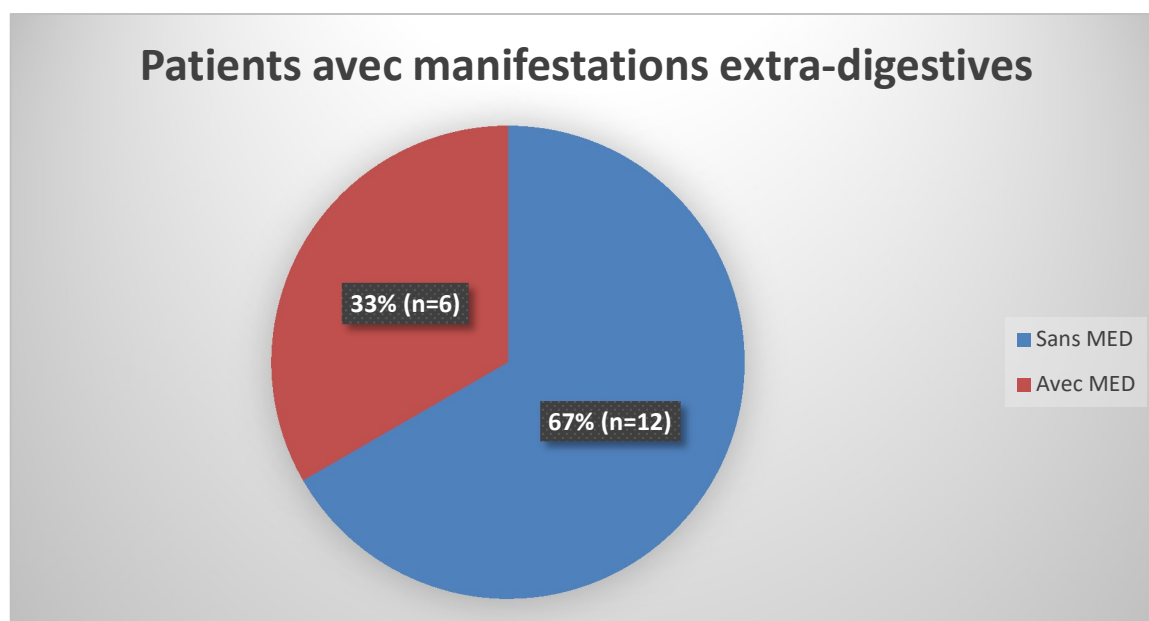


Figure 27 : Patients avec manifestations extra-digestives.

Commentaire : 06 patients (soit 33%) parmi les 18 présentent des manifestations extra-digestives.

5.1 Répartitions des manifestations extra-digestives :

Répartitions des MED	N malade	%
Hématologiques	02	33
Articulaires	02	33
cutanés	01	17
hépatiques	01	17
Totale	06	100

Tableau 28 : Répartitions des manifestations extra-digestives.

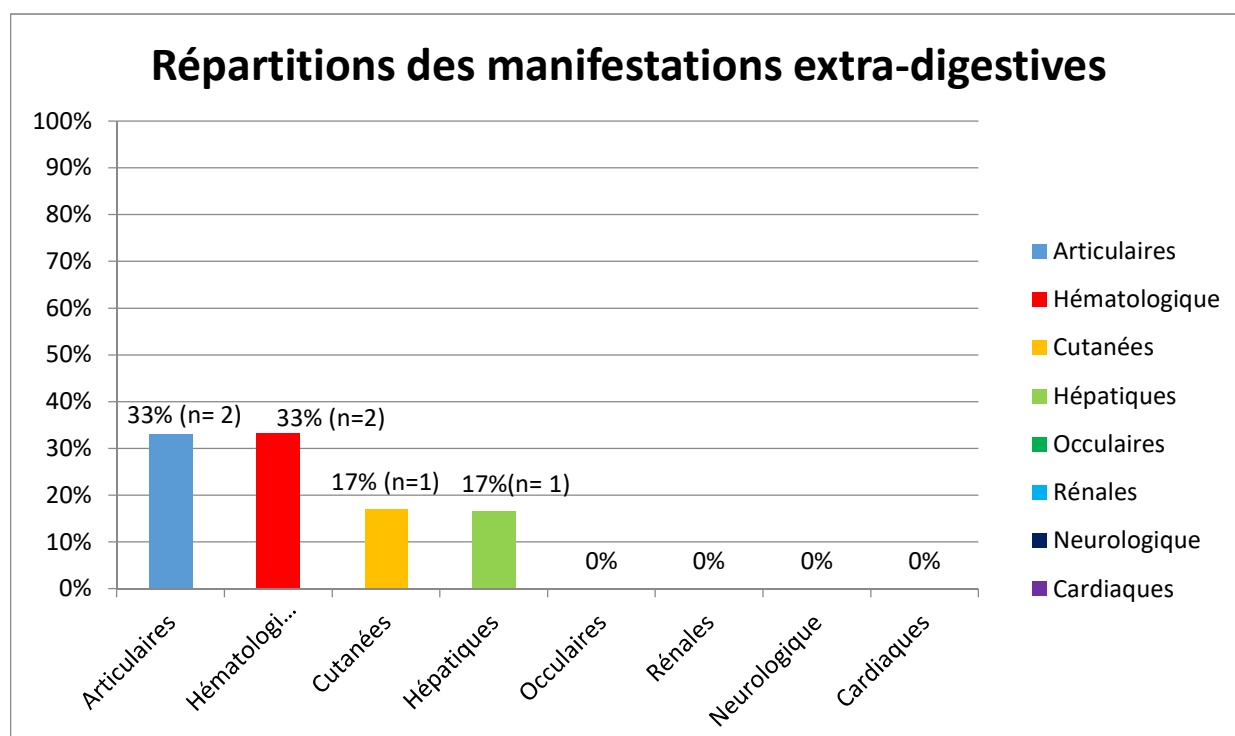


Figure 28 : Répartitions des manifestations extra-digestives.

Commentaire : Les deux manifestations extra-digestives fréquentes sont les manifestations articulaires type arthrite aseptique 33% (02 patients) et les manifestations hématologiques type anémie carenciel 33% (02 patients) puis se sont les manifestations cutanées 17%(01 patient) et hépatiques 17%(01 patient).

6. Traitement :

6.1 Stratégie :

stratégie	N malade	%
Step up	14	78
Top down	04	22
Totale	18	100

Tableau 29 : Stratégie choisie chez les patients MC.

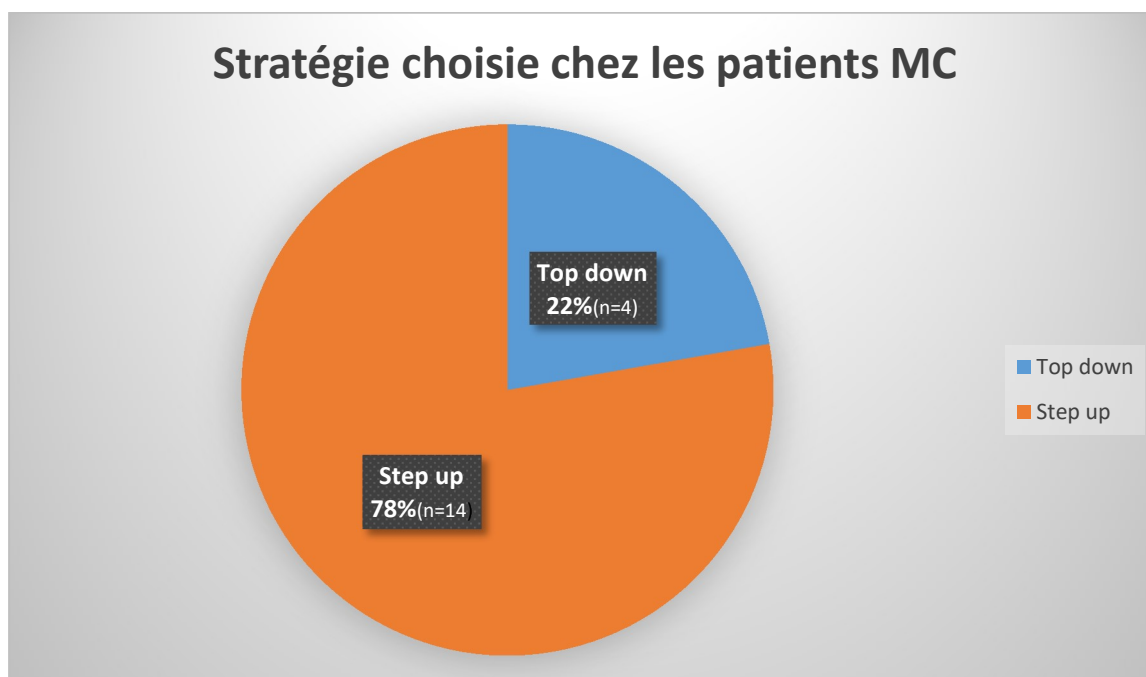


Figure 29 : Stratégie choisie chez les patients MC.

Commentaire : 14 patients des MC (soit 77.78%) ont commencés leurs traitements selon la stratégie *Step up*, Seulement 04 (soit 22.22%) ont été choisis de suivre la stratégie *Top down*.

6.1.1 Traitement conventionnel en cas de *Step up* (14 cas) :

Traitement conventionnel	N malade	%
CTC+IS	08	57.14
CTC+5ASA	01	7.14
CTC+IS+5ASA	05	35.71
Totale	14	100

Tableau 30 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.

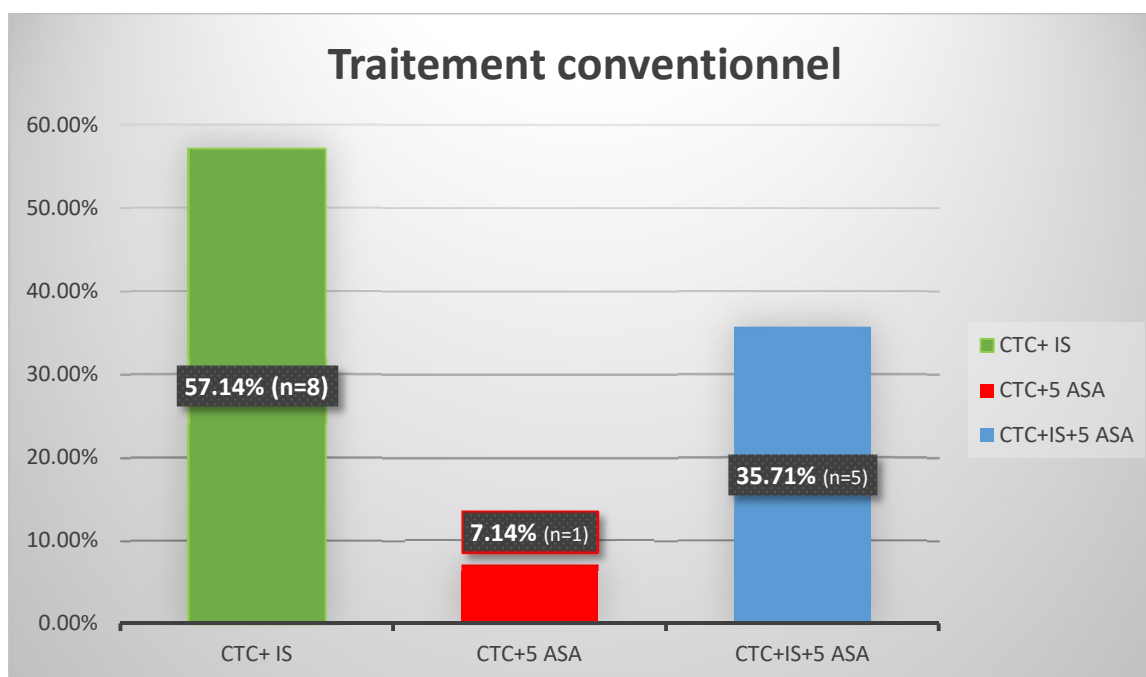


Figure 30 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.

Commentaire Les CTC sont prescrits systématiquement chez l'ensemble de la population en association essentiellement avec un immunosuppresseur seules dans 57.14% (soit 08 patients) ou en trithérapie (CTC +IS+5ASA) dans les 35.71% (05 patient) ; les 5ASA sont rarement utilisés seules avec CTC dans le traitement de maladie de Crohn.

6.1.1.1 Les complications ultérieures :

complications ultérieures	N malade	%
Compiquée	08	57.14
Non compliqué	06	42.86
Totale	14	100

Tableau 31 : Patients avec une complication chez les malades de Crohn.

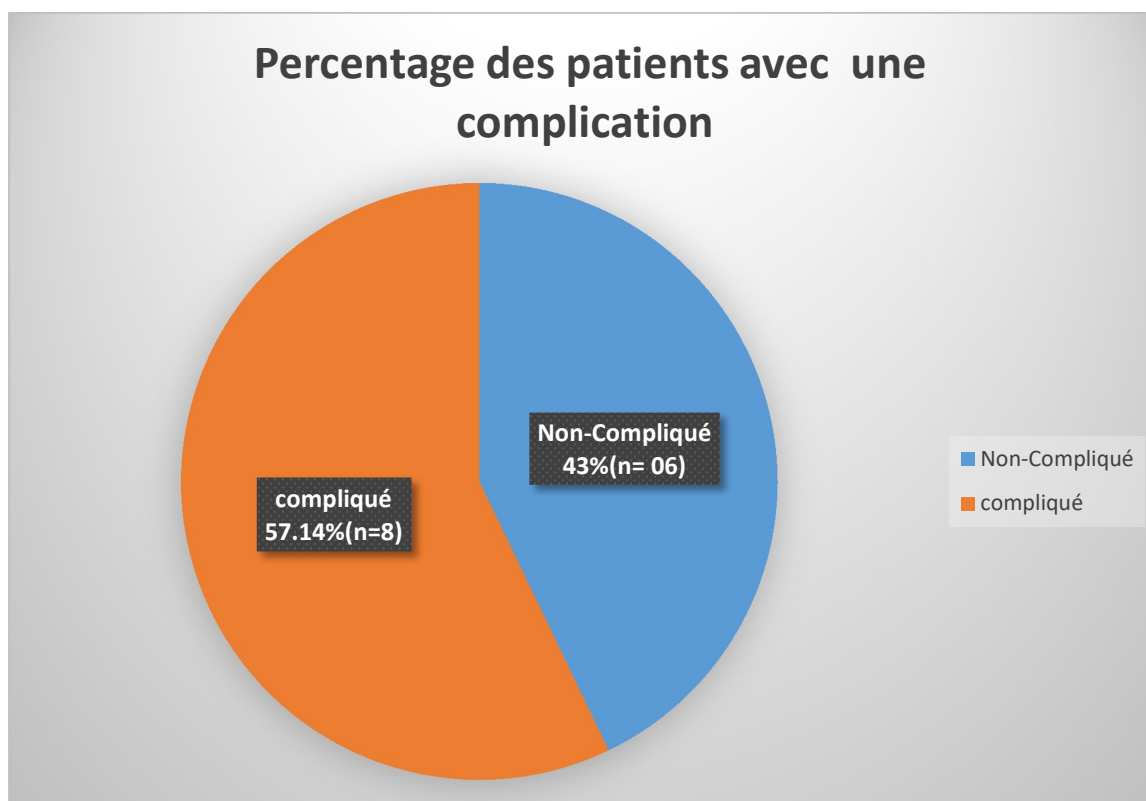


Figure 31 : Patients avec une complication chez les malades de Crohn.

Commentaire : Parmi les 14 patients sous traitement conventionnel, 08 patients (soit 66.67%) se sont compliqués.

6.1.1.2 Type de complications :

Type	N malade	%
Intestinale	06	75
Ano-périneale	02	25
Totale	08	100

Tableau 32 : Type de complications.

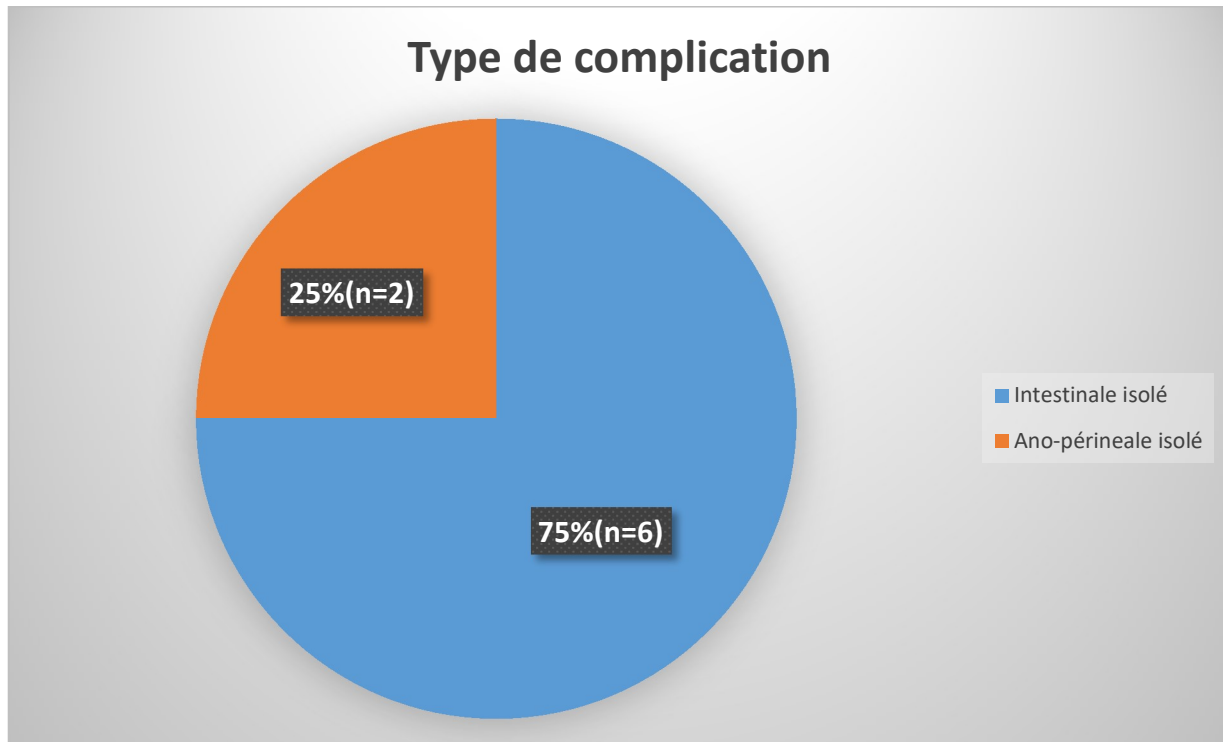


Figure 32 : Type de complications.

Commentaire : Parmi les 08 patients compliqués on note que il y'a 06 patients (soit 75%) avec des complications intestinales isolé et 02 patients (soit 25%) avec des complications anopérinéale.

6.1.1.2.1 Intestinale :

Type	N malade	%
Sténose isolé	03	50
Sténose et fistule	02	33
Sténose, fistule et abcès	01	17
Totale	06	100

Tableau 33 : Répartition des patients avec complications intestinale.

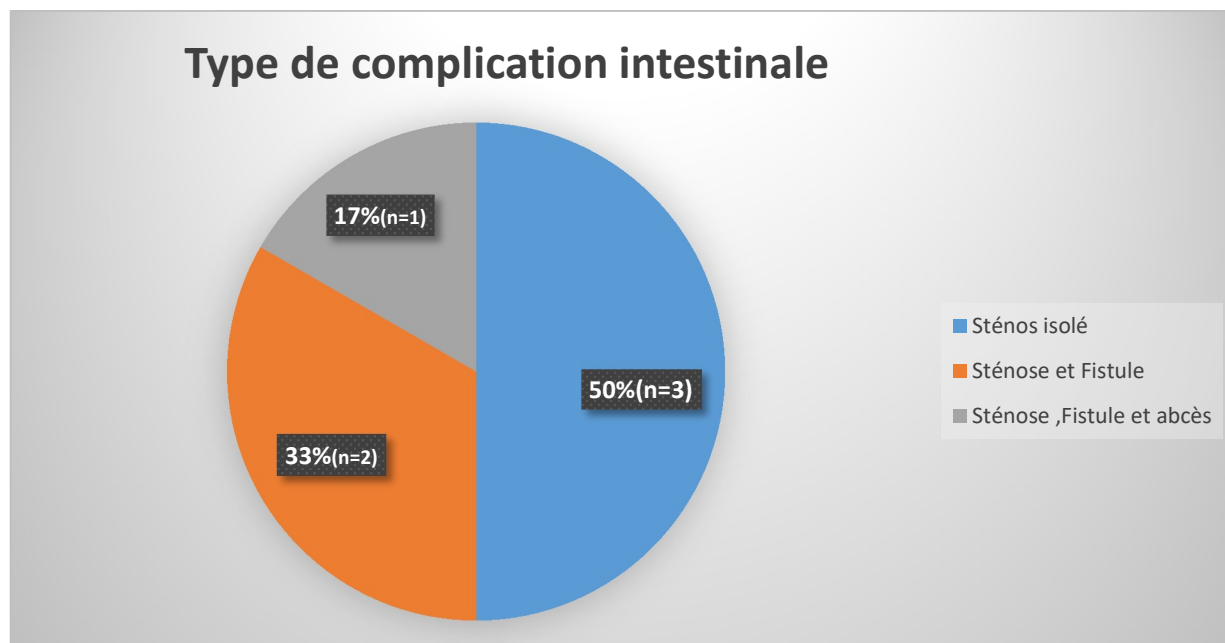


Figure 33 : Répartition des patients avec complications intestinale.

Commentaire : On note que 06 patients présentent une complication intestinale, les 06 patients ont des sténoses isolés chez 03 patients (soit 50%) ou associé à des autres complications fistule et abcès chez 02 patients (soit 33%) ou plus rarement associé à une fistule chez un patient (soit 17%), alors la forme la plus répandue est la forme sténosante.

6.1.1.2.2 Lésions anopérinéale :

02 patients (soit 25%) sont compliqués au cours de traitement conventionnel, un par une fistule et l'autre par des ulcérations anales.

6.2 Bilan pré thérapeutique :

Tous les patients MC sous biothérapie (18 patients) 100% ont fait un bilan pré anti TNF et qu'est revenu négative.

6.3 Indications de la biothérapie :

6.3.1 Top down :

indication	N malade	%
Fistule ano périnéale	03	75
Sténose intestinale	01	25
Totale	04	100

Tableau 34 : Indication de la biothérapie en cas de top down.

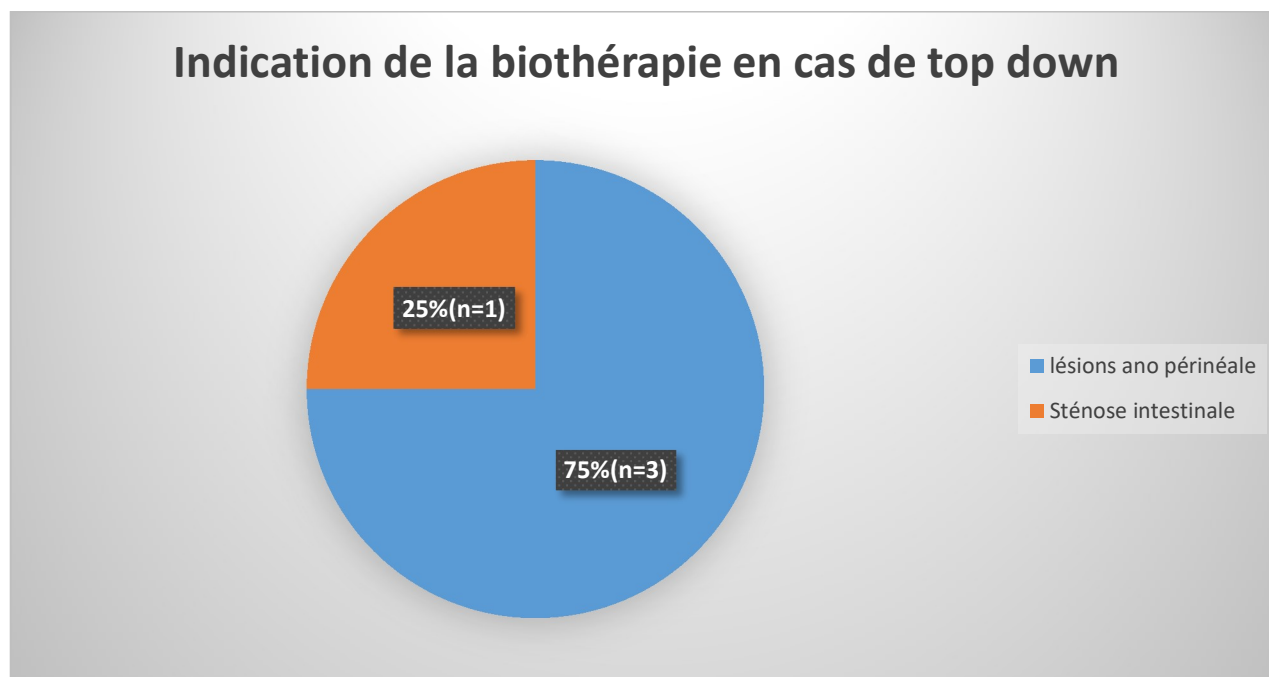


Figure 34 : Indication de la biothérapie en cas de top down.

Commentaire : 03 patients des patients (soit 75%) traités selon la stratégie top down présentent des lésions anopérinéale type fistules au moment de diagnostic, et un seul patient (25%) s'est présenté par une sténose.

6.3.2 Step up :

indication	N malade	%
Lésion ano périnéale	02	14
Échec du trt conventionnel	12	86
Totale	04	100

Tableau 35 : Indication de la biothérapie en cas de stratégie step up.

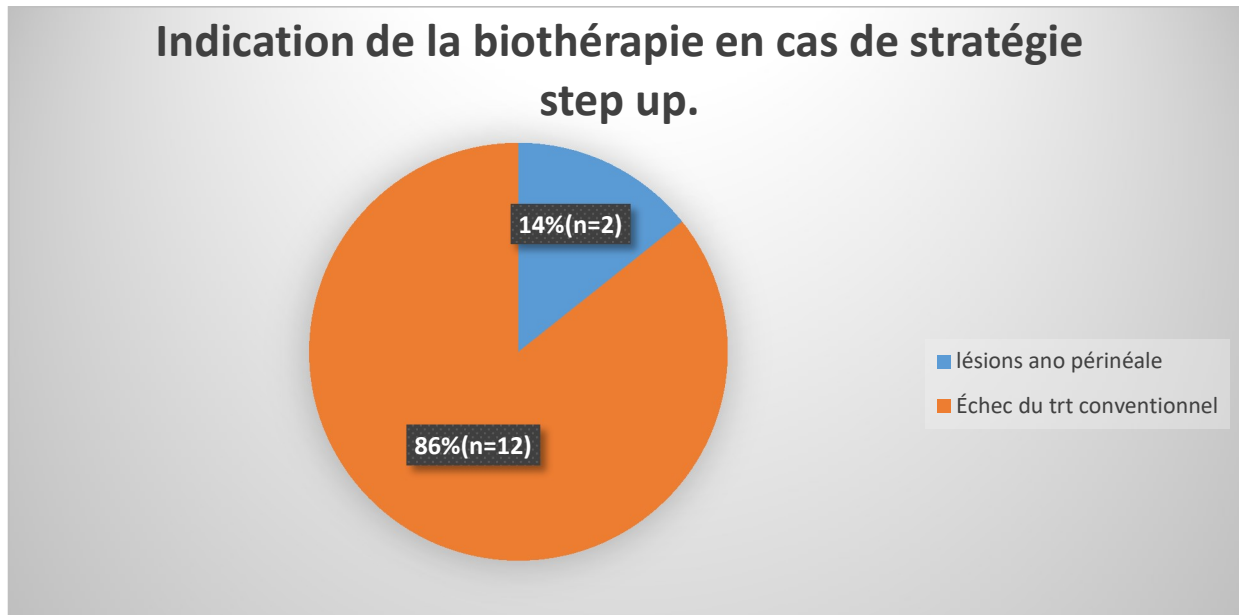


Figure 35 : Indication de la biothérapie en cas de stratégie step up.

Commentaire : L'échec de traitement conventionnel (persistance des signes, cortico dépendance et cortico résistance) est l'indication essentiel de traitement Anti TNF α (85.71%, n=12), plus rarement l'indication été des complications anopérinéale survenant au cours de traitement conventionnel 14%(n=02).

6.4 Anti TNF α :

6.4.1 Molécule choisi :

Molécule	N malade	%
Adalimumab	14	78
Infliximab	04	22
Totale	18	100

Tableau 36 : Anti TNF Choisi.

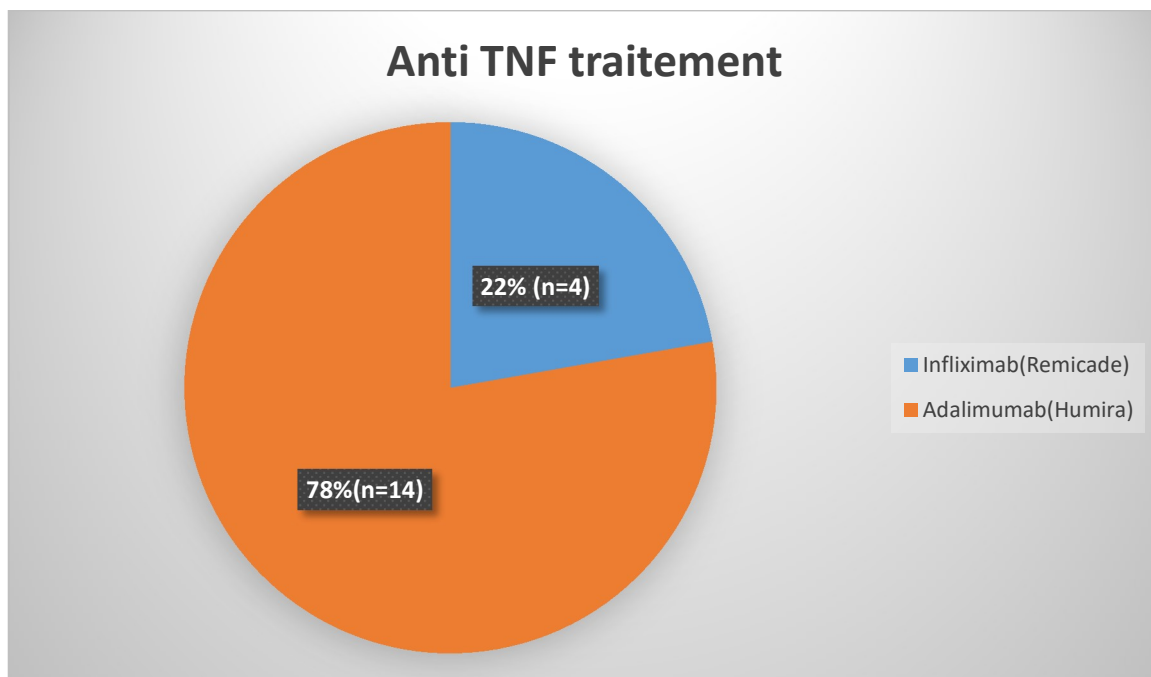


Figure 36 : Anti TNF Choisi.

Commentaire : 14 patients MC (soit 77.78%) ont bénéficiés des perfusions d'Adalimumab, 04 patients (soit 22%) sous Infliximab.

6.4.2 Traitement combiné :

Stratégie	N malade	%
combothérapie	13	72
monothérapie	05	28
Totale	18	100

Tableau 37 : Combo-thérapie ou monothérapie

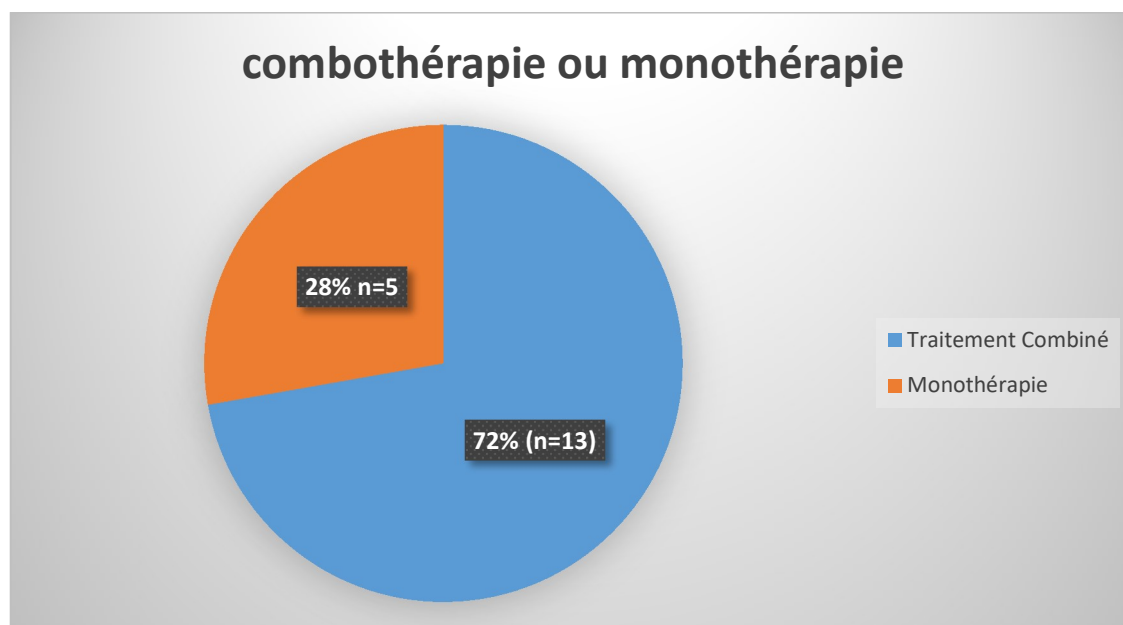


Figure 37 : Combo-thérapie ou monothérapie

Commentaire : La stratégie la plus utilisée est la Combo-thérapie (association d'Anti TNF α avec Immunosuppresseur : Imurel). 72% des cas

6.4.3 Évolution sous la Biothérapie (efficacité) :

Évolution	N malade	%
Traitement efficace	13	72
échec	05	28
Totale	18	100

Tableau 38 : Évolution sous traitement.

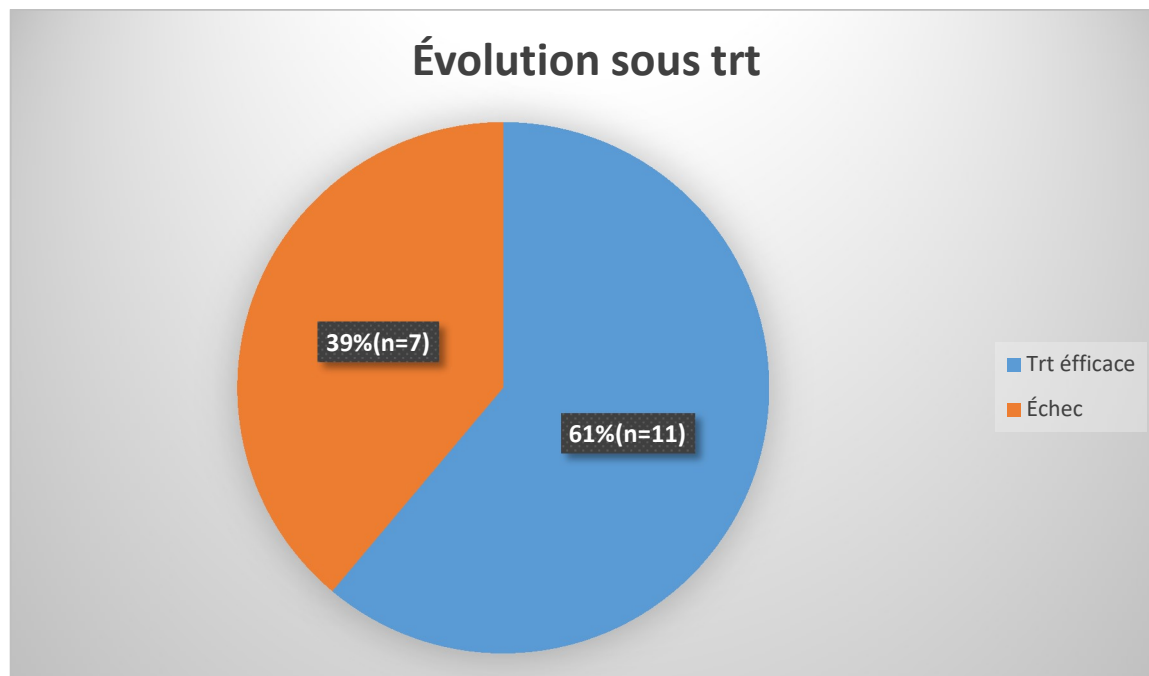


Figure 38 : Évolution sous traitement.

Commentaire : Le traitement par Anti TNF α a prouvé une efficacité de 61%(chez 11 patients) avec un échec (persistance de la symptomatologie, apparition des complications...) dans 39% des cas (soit 07 patients).

6.4.4 Stratégie suivie en cas d'échec de traitement et son efficacité :

efficacité	N malade	%
efficace	03	43
échec	04	57
Totale	07	100

Tableau 39 : Efficacité d'optimisation.

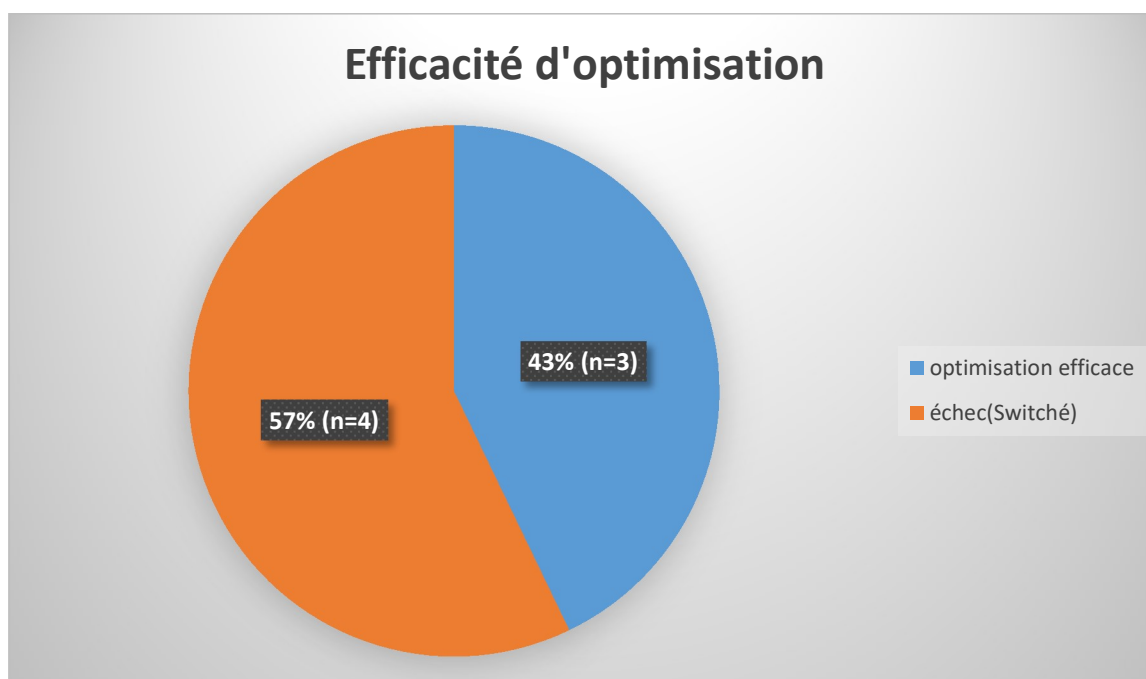


Figure 39 : Efficacité d'optimisation.

Commentaire : On a optimisé les 07 patients en échec, 04 patients (soit 57%) parmi eux l'optimisation n'a pas donné d'efficacité démontrée. On a switché

6.4.5 Evolution après switch :

efficacité	N malade	%
efficace	04	100
échec	0	0
Totale	04	100

Tableau 40 : Efficacité de switch.

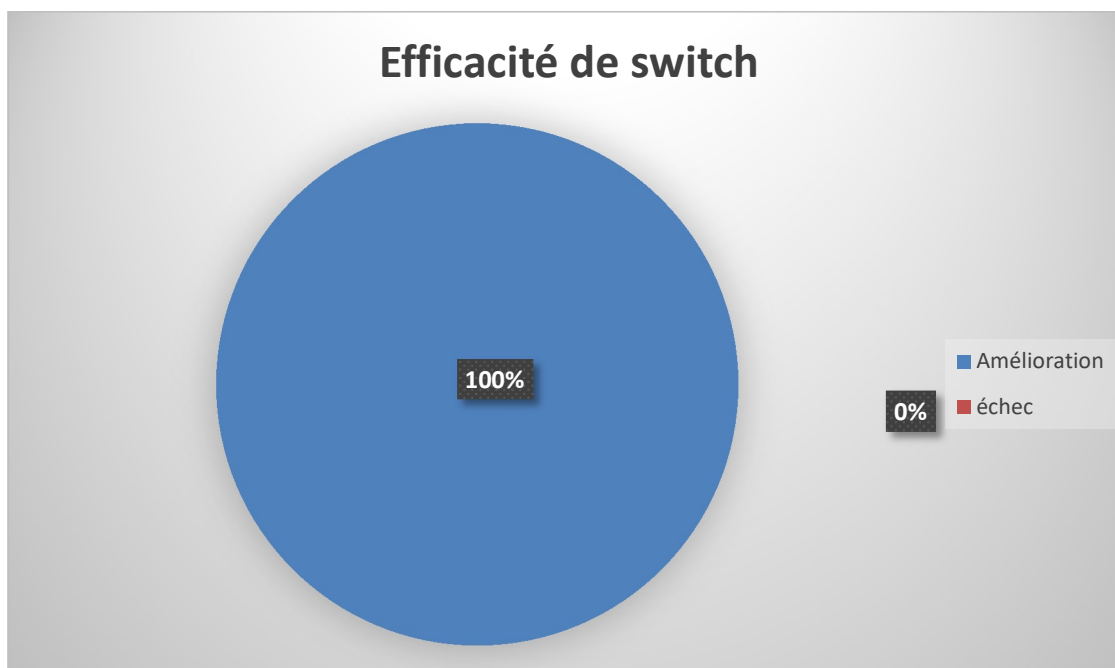


Figure 40 : Efficacité de switch.

Commentaire : On a switché de molécule de l'Adalimumab vers Infliximab chez les 04 patients (57%) ne répondants pas à l'optimisation

6.4.6 Effets indésirables :

Effets indésirables	N malade	%
Présence des effets	10	56
Absence des effets	08	44
Totale	18	100

Tableau 41 : la présence des effets indésirables chez les malades de Crohn.

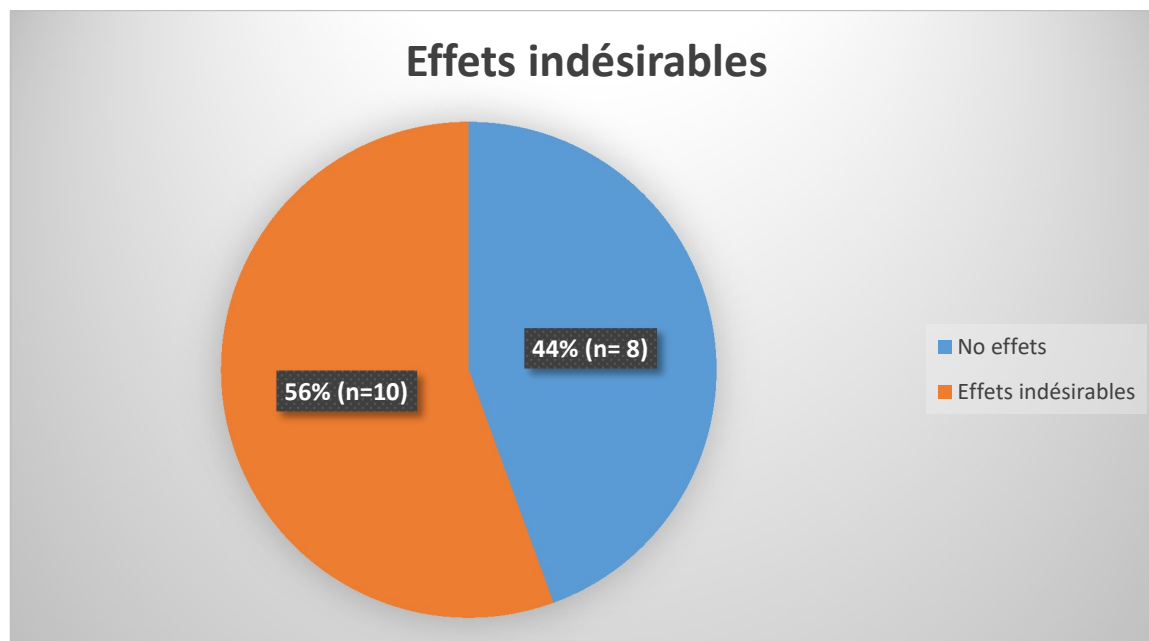


Figure 41 : la présence des effets indésirables chez les malades de Crohn.

Commentaire : 10 patients (soit 56%) ont dénoncés la présence des effets indésirables liés au traitement par la biothérapie.

6.4.6.1 Type de l'effet indésirable :

Type	N malade	%
Infectieux	06	60
Chute de cheveux	02	20
dermatologiques	01	10
articulaires	01	10
allergie	00	00
Totale	10	100

Tableau 42 : L'effet indésirable dénoncé.

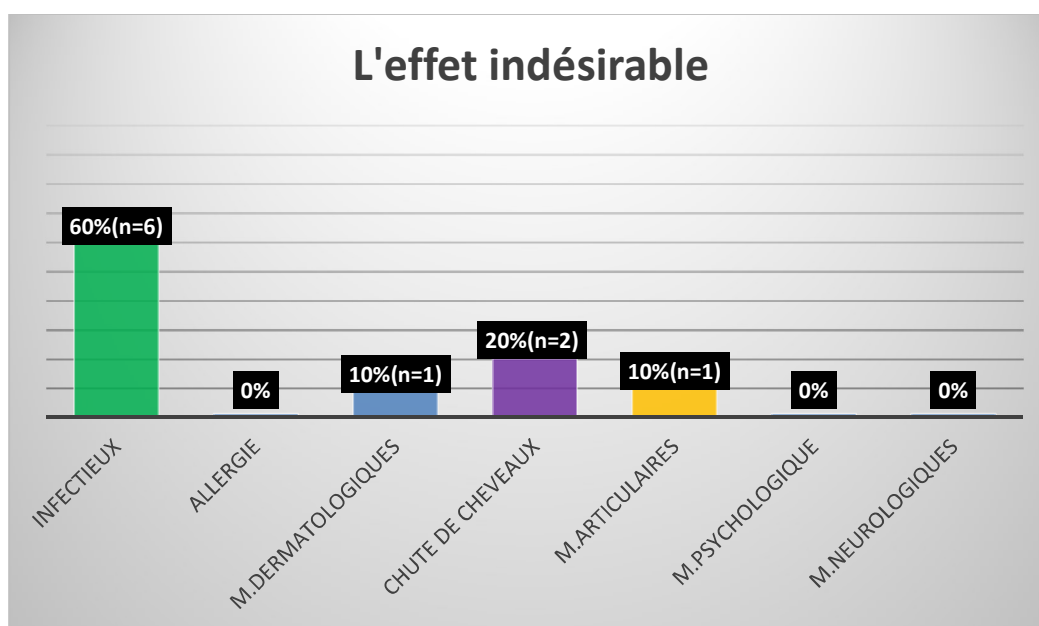


Figure 42 : L'effet indésirable dénoncé.

Commentaire : 60% (n=06) des effets indésirables sont des effets infectieux secondaires à la prise de traitement Anti TNF α , ils sont les plus dénoncés.

III. RCUH :

1. Caractéristiques :

Selon l'étude on a trouvé que : parmi les 23 patients atteint de MICI sous biothérapie **05** patients sont atteints de RCUH (soit 21.74%).

1.1 Age :

Age moyen de 38.8 ans avec des extrêmes allant de 26-54.

1.2 Âge de découverte :

Un âge moyen au moment de diagnostic de **33.6** +/-11.2321 avec un âge extrême allant de 19-49 ans.

1.3 Le sexe :

sexe	N malade	%
Homme	02	40
Femme	03	60
Totale	05	100

Tableau 43 : Le sexe des patients atteint de RCUH.

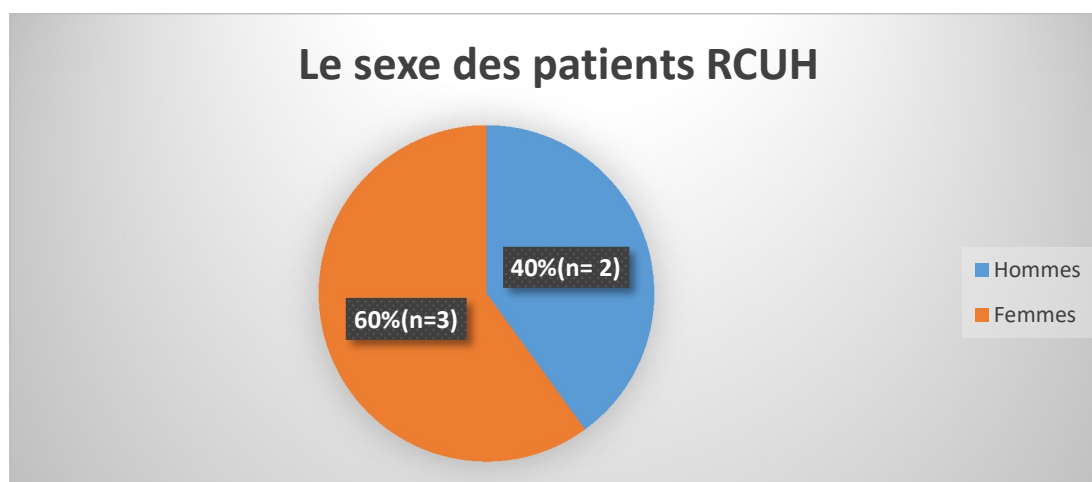


Figure 43 : Le sexe des patients atteint de RCUH.

Commentaire : (F/H=1.5) avec une prédominance féminine.

2. Clinique :

2.1 Circonstances de découverte :

Commentaire : Tous les patients (100%=5) atteints de RCUH s'étaient présentés par des manifestations digestives type douleurs abdominales, diarrhée glairo-sanglante et syndrome rectal (ténésme, épreinte) associé à une atteinte générale (anémie).

3. La localisation :

	<u>Localisation</u>		
	E1 : <u>Rectite</u>	E2 : <u>Colite gauche</u>	E3 : <u>Pan-colite</u>
<u>Nombre des patients</u>	0	1	4
<u>Pourcentages</u>	0%	20%	80%

Tableau 44: Localisation chez les patients RCUH (selon la classification de Montréal)

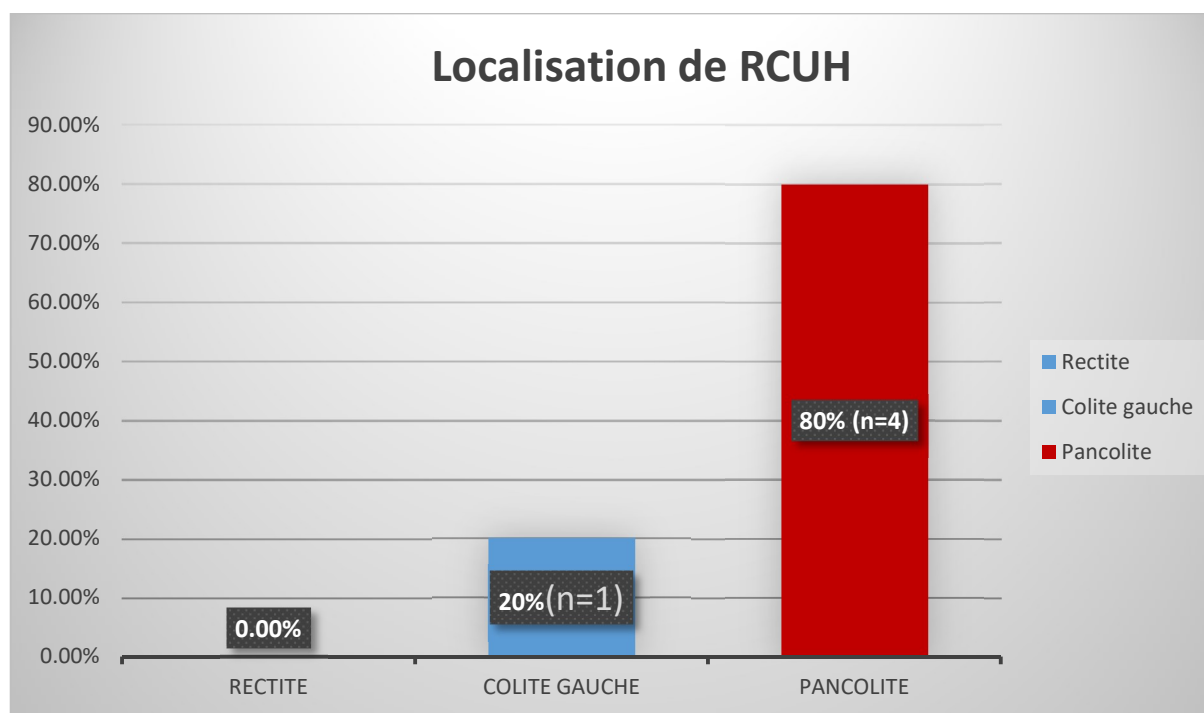


Figure 44 : Répartition de la localisation de MC.

Commentaire : La localisation la plus fréquente est l'E3 (Pan-colique) par 4 cas (Soit 80%).

4. Histologie :

Commentaire : Tous les patients atteints ont réalisés des biopsies avec une étude anapatho-histologique sur laquelle le diagnostic est confirmé. Les lésions démontrées sont essentiellement les bifurcations et distorsions glandulaire avec des infiltrats lympho-plasmocytaires.

5. Manifestation extra digestive :

Type MED	N malade	%
Anémie isolée	03	60
Anémie et atteint cutanée	01	20
Anémie et atteint oculaire	01	20
Totale	05	100

Tableau 45 : Manifestations extra-digestives

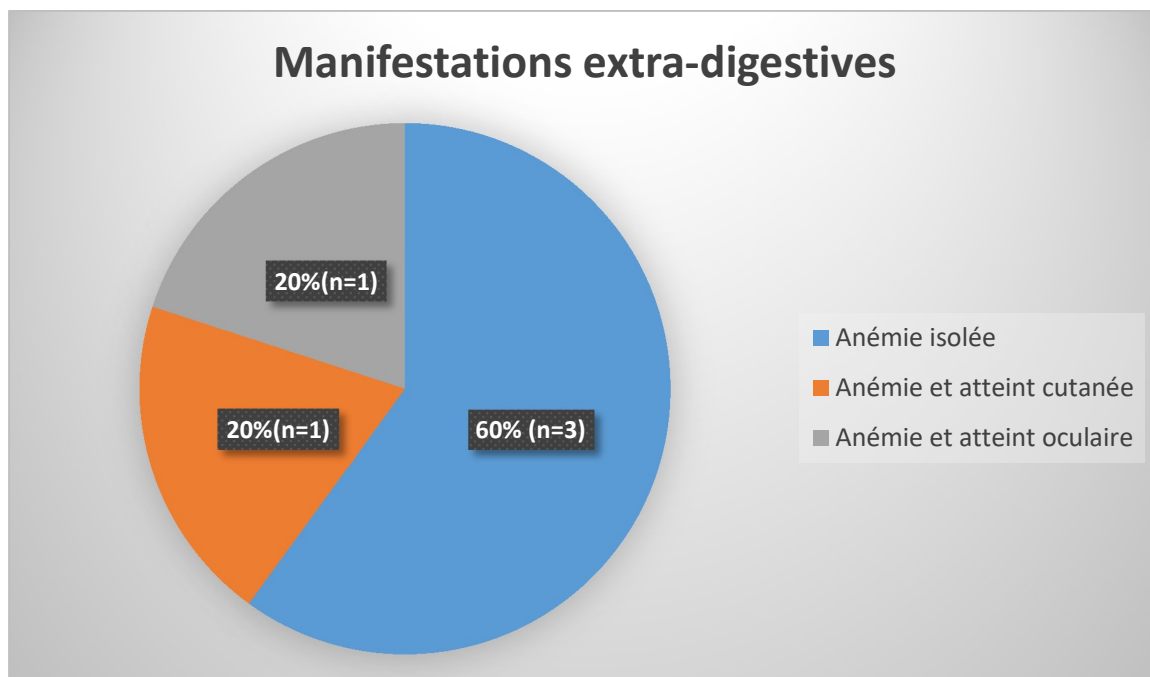


Figure 45 : Manifestations extra-digestives

Commentaire : Tous les patients ont une manifestation extra digestive (MED) type anémie carencielle, un patient avait en association une manifestation cutanée et un autre avec une atteinte oculaire (uvéite antérieur.)

6. Traitement :

6.1 Stratégie :

Commentaire : Tous les patients de RCUH ont commencés leurs traitements selon la stratégie *Step up*.

6.2. Traitement conventionnel en cas de *Step up* (5 cas) :

Traitement conventionnel	N malade	%
CTC+IS+5ASA	03	60
CTC+5ASA	01	20
CTC+IS	01	20
Totale	05	100

Tableau 46: Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.

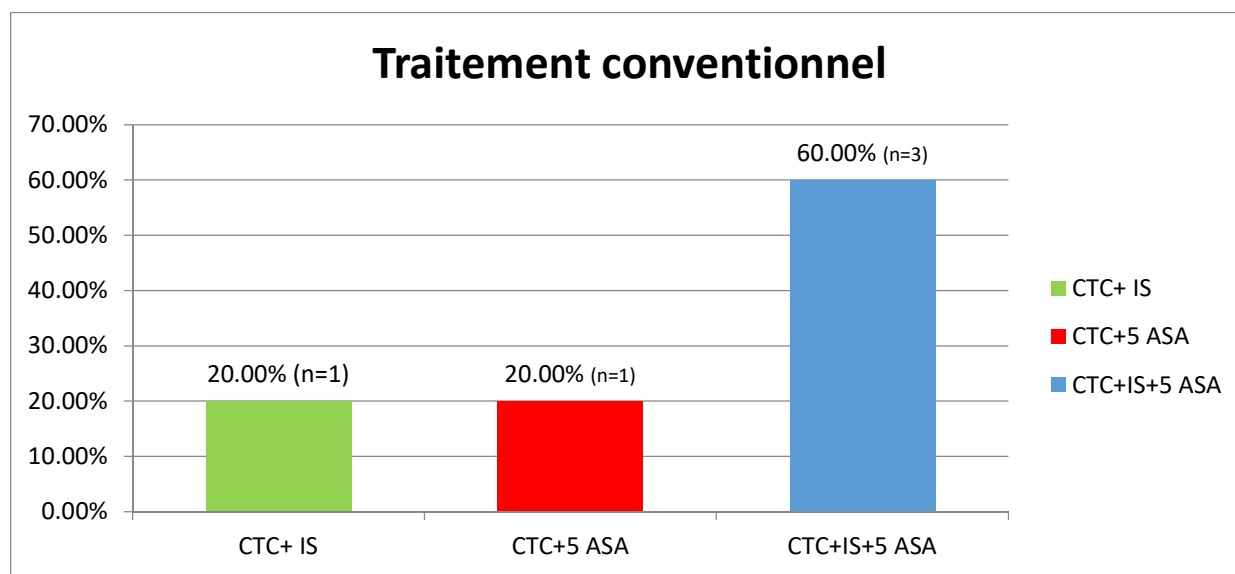


Figure 46 : Utilisation de traitement conventionnel en cas de Step up.

Commentaire : Les CTC sont prescrits systématiquement chez l'ensemble de la population en association, essentiellement en trithérapie (les 5 ASA et un immunosuppresseur dans 60% des cas (soit 03 patients)) ou en association avec 5ASA seules ou Immuno-supresseur seul dans 20% des cas (un patient).

6.3 Les complications :

Commentaire : On note que i n'ya aucun complication au cours de traitement conventionnel.

6.4 Bilan pré Anti TNF α :

Commentaire : Tous les patients RCUH sous biothérapie (5 patients) ont fait un bilan pré anti TNF et qu'est revenu négative.

6.5 Indications de la biothérapie :

Commentaire : Tous les patients (100%) avaient un échec du traitement conventionnel soit par la persistance de la symptomatologie soit par une complication.

6.6 Anti TNF α :

6.6.1 Choix thérapeutique :

Mol écule	N malade	%
Adalimumab	04	80
Infliximab	01	20
Totale	05	100

Tableau 47 : Anti TNF Choisi.

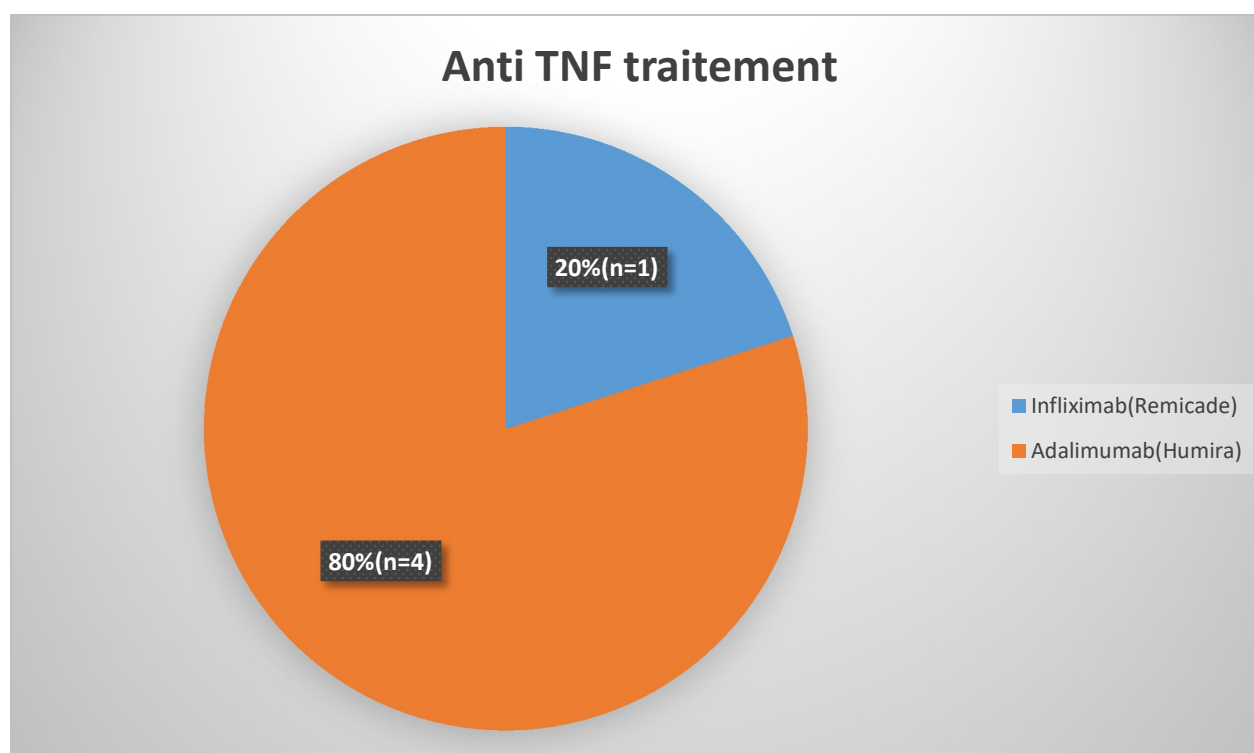


Figure 47 : Anti TNF Choisi.

Commentaire : 04 patients (soit 80%) ont été mis sous traitement d'**Adalimumab**, un seul patient sous **Infliximab**.

6.6.2 Combothérapie :

Commentaire : La seule stratégie utilisée est la combo-thérapie.(Anti TNF +IS).

6.6.3 Efficacité de la biothérapie sur la RCUH :

Effacité	N malade	%
Éfficace	03	60
Echec	02	40
Totale	05	100

Tableau 48 : Évolution sous biothérapie.

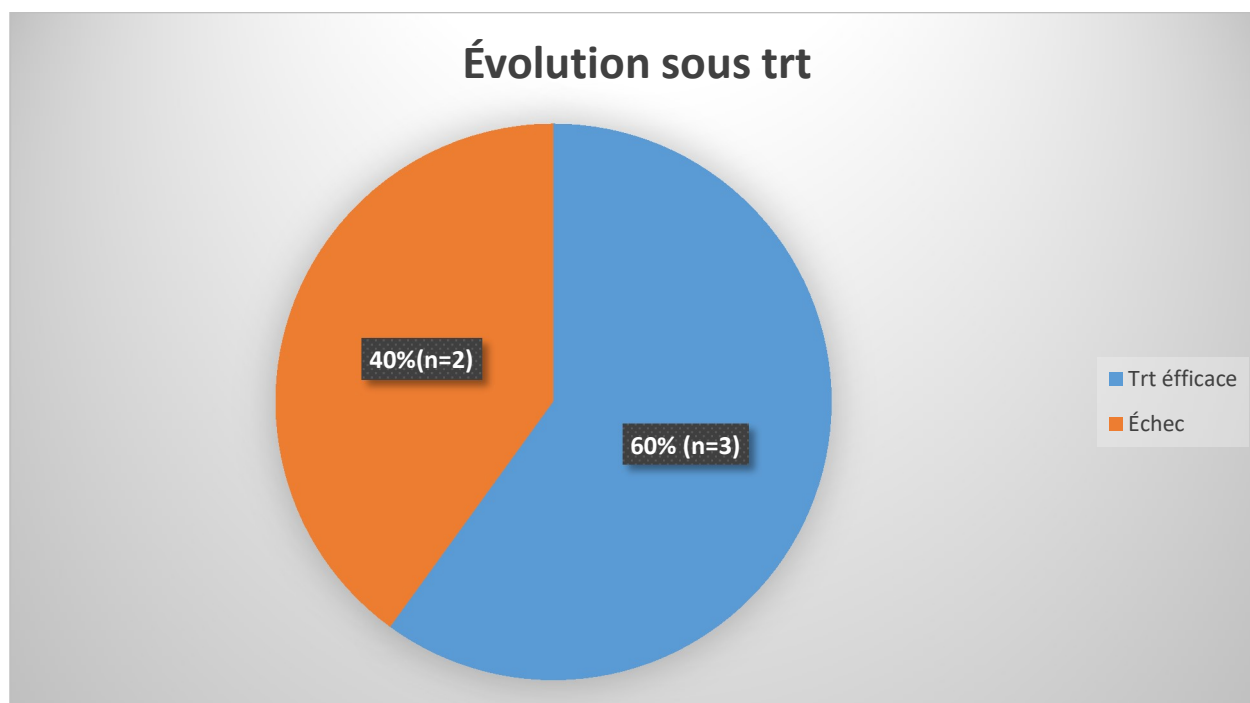


Figure 48 : Évolution sous biothérapie.

Commentaire : Environ 60% des cas (03patients) on démontrés une efficacité sous biothérapie, le traitement est échoué chez 40% des cas (soit 02 patients).

6...6.4 Stratégie suivie en cas d'échec de traitement :

6.6.4.1 .L'évolution de l'optimisation :

Evolution	N malade	%
Efficace	01	50
Echec	01	50
Totale	02	100

Tableau 49 : Efficacité d'optimisation.

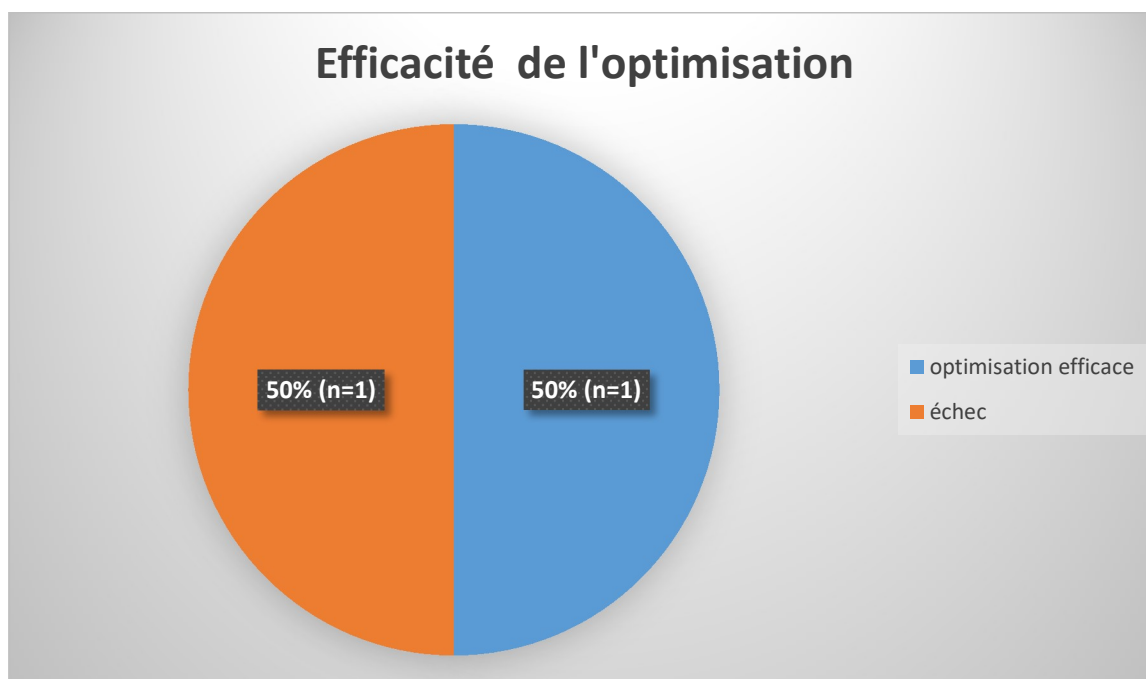


Figure 49 : Efficacité d'optimisation.

Commentaire : Tous les patients en échec (au n de 02 patients soit 40% des RCUH) sont optimisé, entre eux un est amélioré, l'autre est switché de traitement. ADA vers IFX

6.6.4.2 L'évolution de Switch :

Evolution	N malade	%
Efficace	01	100
Echec	0	0
Totale	01	100

Tableau 50 : Efficacité de switch.

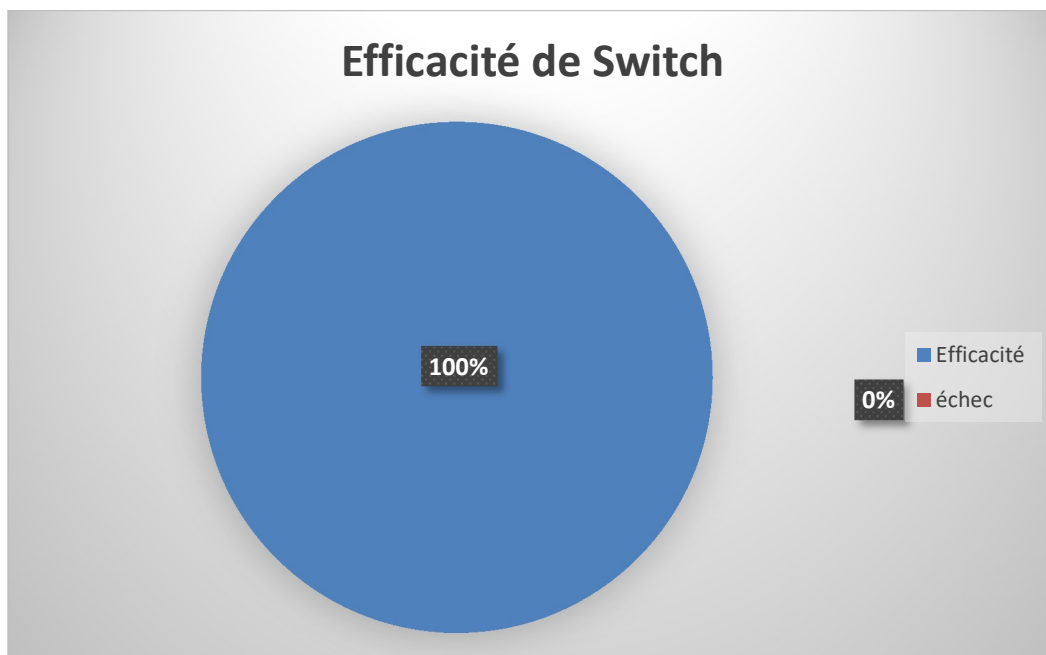


Figure 50 : Efficacité de switch.

Commentaire : Le patient chez qui on a switché s'est amélioré après le switch.

6.6.5 Effets indésirables :

Tolérance	N malade	%
Présence des effets	02	40
Absence des effets	03	60
Totale	05	100

Tableau 51 : la présence des effets indésirables chez les RCUH.

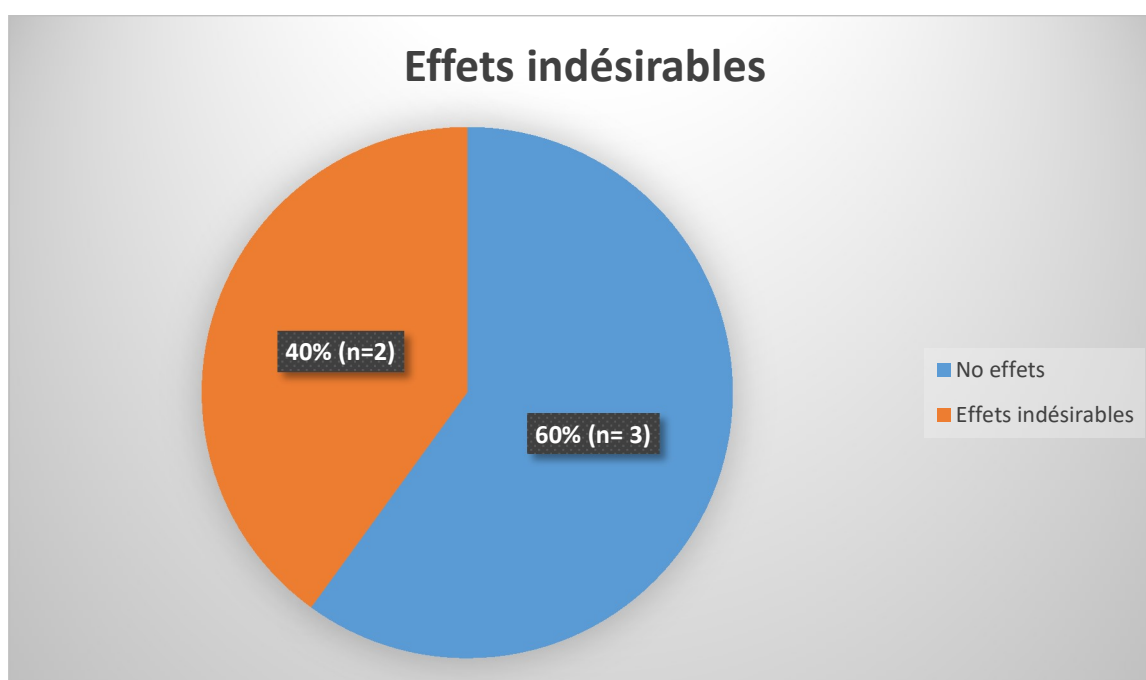


Figure 51 : la présence des effets indésirables chez les RCUH.

Commentaire : 02 patients (soit 40%) ont dénoncés la présence des effets indésirables liés au traitement par la biothérapie.

6.6.5.1 Type de l'effet indésirable :

Type EI	N malade	%
Neurologiques	01	50
Infectieux	01	50
Allergiques	00	00
Totale	02	100

Tableau 52 : L'effet indésirable dénoncé.

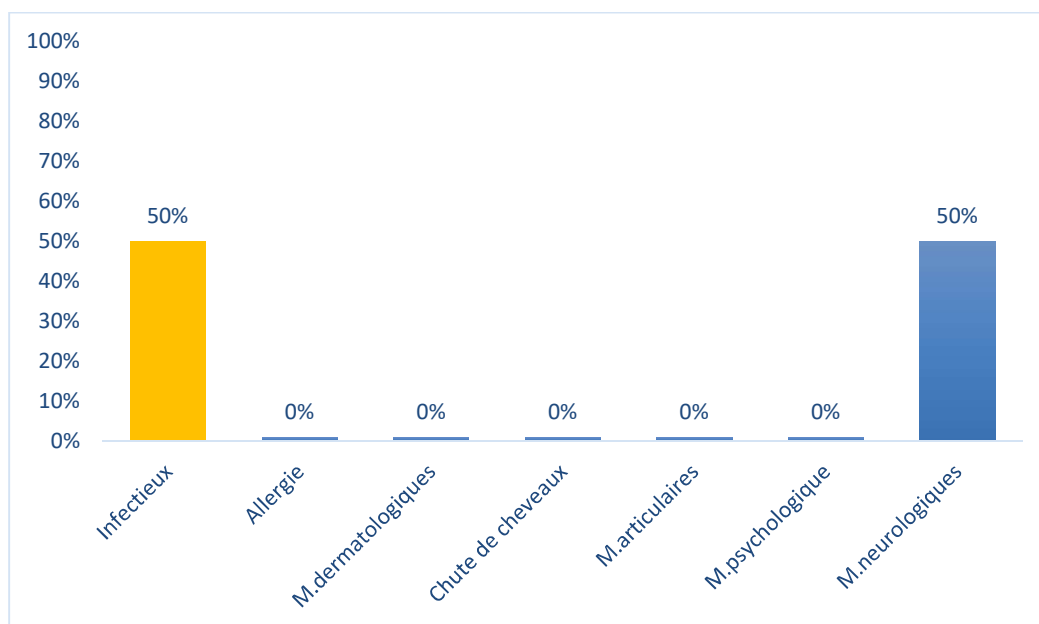


Figure 52 : L'effet indésirable dénoncé.

Commentaire : 50% des effets indésirables sont des effets infectieux et 50% effets neurologiques type paresthésie des extrémités secondaires à la prise de traitement Anti TNF α .

DISUCUSSION

Discussion :

La Prévalence des MICI hospitalisés au niveau du service de médecine interne à l'hôpital mixte de Laghouat sur la période du 01 janvier 2021 à 31 décembre 2021 est de 4.17%(environ 4 patients pour 100 hospitalisations). Et la Prévalence hospitalière des MICI sous biothérapie au niveau du service de médecine interne sur la même durée est de 2.82% environ 03 patients pour 100 hospitalisations. On note donc que plus des 2/3 de notre population sont sous biothérapie. Ce qui est différent des résultats de A.BELKHATIR et al [147] qui dans son étude réalisé à Tlemcen sur une durée de 7 ans (2009-2016) avec une population étudiée de 174 patients atteints de MICI et un nombre de 9353 patients hospitalisés sur la même durée, a trouvé une prévalence de 1.8% environ 2 MICI pour 100 hospitalisations avec une prévalence des patients sous biothérapie de 0,3% environ 03 patients par mille hospitalisations, et par conséquent le 1/5 de patient atteints de MICI était sous biothérapie, cette différence est due probablement aux caractéristiques de la population étudiée, la durée et l'ancienneté de l'étude puisque l'incidence des MICI augmente avec le temps, aussi il peut être lié au niveau d'instruction des patients qui ne consultent qu'au stade de complications. En 2^{ème} lieu, on peut soulever la non disponibilité ou la difficulté d'avoir la biothérapie au nord du pays ce qui limite ses indications et impacte directement sur cette prévalence.

Dans l'étude tunisienne, M.Ksiaa [148] n'a trouvé que 16 patients qui présentaient tous une MC (100%). Alors que les 69 patients retrouvés lors de l'étude de C.Gragniere et al [149]. Présentaient une MC dans 67 cas (97%) et une colite indéterminée (CI) dans 2 cas

(03%). Dans l'étude menée dans le CHU de Rouen ^[150], on a trouvé que sur 300 patients, 215 cas (71.7%) souffraient d'une MC, 78 cas (26%) de RCH et 7 cas de CI. Alors que dans l'étude de BELKHATIR et al. du CHU Tlemcen, sur 174 patients on a trouvé 106 patients atteints de MC (61%) et 68 patients atteints de RCUH (39%), ce qui rejoint les résultats de notre étude qui montre une prévalence de patients présentant une MC égale à 78.26% (18 cas) et présentant une RCUH estimée à 21.74% (05 cas). Ces résultats globalement comparables montrent que le recours à la biothérapie est très fréquent en cas de MC qu'en cas de RCUH. Puisque la MC est plus agressive avec des lésions endoscopiques et anatomopathologiques plus profondes et des complications plus fréquentes. [147].

La moyenne d'âge de nos malades était de 37.2 +/- 11.56 [extrêmes : 18 à 62 ans]. Ces résultats sont approximativement identiques à ceux trouvés par M. Chloé ^[150] (dont l'âge moyen était de 37 +/- 11 ans) et M. Serguini et S.Karoui ^[151] (dont l'âge moyen était de 32.9 [extrêmes : 15-60 ans]. Tous ces résultats confirment que les MICI en général sont l'apanage de l'adulte jeune.

Le sexe ratio des MICI sous biothérapies dans notre étude était de 1.3 (13/10) avec une prédominance pour les hommes. Le Sexe-ratio en cas de MC était de $(11/7) = 1.57$ avec prédominance masculine, et dans la RCUH de 0.67 avec une prédominance féminine. Ces résultats sont similaires aux résultats trouvés par deux études tunisiennes où le sexe ratio était estimé à 1.29 dans la première [148] avec prédominance masculine et à 1.86 dans la deuxième [151] avec prédominance toujours masculine. Cependant cela ne rejoint pas les

résultats de l'étude de C. Gragniere et al ^[149], réalisée au nord de la France qui a objectivé une prédominance féminine au cours des MICI avec un sexe ratio de 0.47. Ces résultats communs entre les pays du nord d'Afrique (Algérie et Tunisie) et différentes des résultats européens peuvent être expliqués par le caractère ethnique et par d'autres facteurs externes comme le tabac dont la consommation est plus fréquente chez l'homme chez nous (39% (n = 9) tabagiques dont 8 (88.89%) étaient atteints de MC, 0% femme tabagique) alors qu'elle est globalement identique dans les deux sexes en France.

Dans notre série d'étude on trouve que les ATCD Chirurgicaux n'ont été retrouvés que chez 08 patients atteint de MC sous biothérapie (34%). La majorité des interventions pratiqués sont les fistulectomies (fistules entéro-cutanées) dans 37.5% des cas (n=3), les résections grêliques dans 25% des cas (n=2) et enfin, 12% des patient (n=1) ont subi une appendicectomie. Nos patients semblent avoir une fréquence élevée de complications nécessitant un traitement chirurgical, dernière alternative thérapeutique. Cela peut être expliqué par l'agressivité relative de MC ce qui rejoint les données de la littérature.

La notion de Crohn familial dans l'étude du CHU de Tlemcen ^[147] était présente chez 18% des cas (soit 32 patients), ceci est approximativement similaire à notre étude qui montre que 7 patients (soit 30.4%) ont des relatives de 1^{er} ou 2^{ème} degré (père, mère, frère, cousins etc.) atteint de MC.

Dans notre étude, les 18 patients (78% des cas) atteints de MC se sont révélés par des signes digestifs isolés (Douleurs abdominales, troubles de transit, etc.) dans 56% des cas (n=10), par des signes digestifs associés à des signes généraux (AEG, syndrome infectieux, anémie etc.) dans 11% des cas (n=2), et enfin par une complication (complications intestinales : sténoses inflammatoires et fistules entéro-cutanées ; ano-périneales) associée à des signes digestifs et généraux dans 33% des cas (n=6), Ce qui est globalement similaires avec les résultats de l'étude de BELKHATIR et al. Du CHU de Tlemcen ^[147] dont les signes digestifs isolés était la circonstance de découverte principale de MC, La douleur abdominale était le maître symptôme digestif, elle était présente dans tous les cas atteints de MC, ce qui est globalement identique aux résultats de l'étude du CHU de Tlemcen ^[147] (87,93% des cas). Celle-ci était associée dans tous les cas à un trouble du transit : 39% (n=7) à une diarrhée non glairo-sanglante, 28% (n=5) diarrhée glairo-sanglante et 33% (n=6) à une constipation.

Pour les manifestations générales, le syndrome anémique (l'asthénie, pâleur, anorexie, etc.) était la seule manifestation générale révélatrice, retrouvée dans notre population. Celui-ci était secondaire au saignement chronique (diarrhée glairo-sanglante) au moment de la poussée et à la malabsorption classique au cours de la MC. Les complications entérales (sténoses et fistules) et ano-périnéale étaient révélatrice dans 33% des cas (n=6) ce qui est différent des résultats de l'étude du CHU de Tlemcen ^[147] (24% de cas). Cela peut être expliqué par la négligence des patients se présentant d'emblée au stade de complications des symptômes mineurs comme une légère diarrhée par exemple, ou par

l'auto médication et la phytothérapie et ne consulte qu'en cas d'extrême urgence, d'où l'intérêt de la sensibilisation médicale. La localisation de prédilection de la MC décrite dans la littérature est la localisation Iléocolique, démontrée dans la série étudiée par M. Chloé ^[150] dans 62% des cas. Ce qui rejoint notre résultat avec une atteinte iléocæcale retrouvée dans 66.67% des cas (n=12).

Tous les patients atteints de MC de notre série ont réalisés des biopsies avec une étude anatomopathologique qui est l'examen de certitude pour confirmer le diagnostic, L'aspect histologique majoritairement retrouvé est un granulome sans nécrose caséuse ce qui est l'aspect typique décrit dans la littérature ^[152].

Les manifestations extra-digestives (MED) étaient constatées chez 06 patients atteints de MC (33%). Les manifestations hématologiques et articulaires étaient les MED les plus fréquentes, retrouvées chacune dans 33% des cas (n=02), puis viennent des manifestations dermatologiques type rash cutanée retrouvées dans 17% des cas (n=01) et les troubles hépatiques à type de cholestase dans 17% (n=01). Ce qui rejoint les résultats de l'étude de FRIKHA.F et al ^[153] menée sur 30 patients atteints de MICI qui a constaté que les MED étaient majoritairement des manifestations rhumatologiques et hématologique retrouvées dans 45% des patients atteints de MC (n=12).

Concernant le traitement, 14 patients (77.78%) atteints de MC ont bénéficié d'une stratégie Step up et la stratégie Top down a été d'emblée optée dans seulement 04 cas (22.22%). Concernant la stratégie Step up, la corticothérapie était systématique chez tous

les patients (100% des cas) associée à un IS dans 57.14% des cas (n=8) ou aux 5ASA dans 7.14% des cas (n=1). La trithérapie CTC+IS+5ASA était administrée chez 35.71% des patients (n=5). Le traitement par IS dans la MC est largement impliqué dans notre étude ce qui rejoint les nouvelles recommandations [154].

L'évolution des patients sous traitement conventionnel a été marquée par l'apparition des complications chez 08 patients (57.14% des cas). Ces complications étaient intestinales isolées à type de sténoses dans 75% des cas (n= 06) et rarement ano-périneales à type de fistule ou d'abcès dans 25% des cas (n=2). D'après ces résultats les complications sténosantes était majoritaires ce qui rejoint les résultats l'étude de J. Cosnes *et al.* [155] Menée sur 2002 patients atteints de MC qui a montré que 60% des cas (n=1199) avaient des complications sténosantes.

Dans notre étude, l'indication la plus fréquente de la biothérapie Anti TNF α est l'échec du traitement conventionnel dans 86% des cas (n=14) qui s'est manifesté par la persistance des symptômes voir aggravations de l'état et apparition des complications, néanmoins, 17.39% des cas atteint de MC (n=4) ont débutés la biothérapie d'emblée (Top down) suite à la présence de fistules et de maladie ano-périneale lors de la première consultation. L'étude de M. Ksiaa [148] a retrouvé comme indications des Anti TNF α l'échec du traitement conventionnel dans 80% n=12), l'intolérance thérapeutique dans 20% des cas (n=03) dont un cas d'aplasie médullaire, un cas d'insuffisance hépatique et un troisième cas de pancréatite. Tous ces résultats montrent que l'indication majeure de

la biothérapie est l'échec au traitement conventionnel. Tous les patients atteints de MC sous biothérapie (18 patients) ont bénéficiés d'un bilan pré-thérapeutique.

A savoir :

- Interrogatoire et Un examen clinique complet.
- un telethorax
- Hémogramme : leucopénie, neutropénie.
- Electrophorèse des protéines (risque de pathologie lympho-proliférative).
- Bilan hépatique, CRP, Vs.
- Sérologie virales B, C (risque de réactivation virale).
- Sérologie VIH, HSV, VZV, CMV (infection opportuniste).
- Anticorps anti –DNA natif (Si Ac. Anti-nucléaire ↑).
- Beta HCG (femme, période d'activité génitale).
- Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI et d'un test Quantiferons®.

Celui-ci revenu négative chez tous les patients.

Dans notre étude 14 patients (77.78%) ont été traités par Adalimumab à la dose de 80mg en injection sous cutanée (dose d'attaque), puis 40 mg en injection sous cutanée toutes les deux semaines, le reste 22.22% des cas (n=4) étaient sous Infliximab. Ce qui rejoint les recommandations des études CLASSIC I et CLASSIC 2 et CHARMS prouvant des taux élevées d'efficacité d'Adalimumab 72% des cas. Le recours à l'Adalimumab est aussi justifiée par sa maniabilité et sa disponibilité ainsi que la préférence des patients des injections sous cutanées par rapport à la perfusion d'Infliximab. [164].

La stratégie la plus utilisée est la combo-thérapie (association d'Anti TNF α avec Immunosuppresseur : Azathioprine). Dans notre étude ,13 patients atteints de MC (72.22%) étaient mis sous combo-thérapie et seulement 05 patients (27.78%) étaient sous Anti TNF α seul, plusieurs études comme l'essai SONIC et quelques études rétrospectives confirme que la combo-thérapie augmente l'efficacité et diminue le risque de survenue des rechutes, de synthèse d'Ac anti ADA ou anti IFX et des réactions d'hypersensibilité immédiate.

Le traitement par Anti TNF α a été efficace chez 61% patients (n=11) avec un échec retrouvé dans 39% des cas (n=7) ce qui rejoint les résultats de l'étude de M. Serguini, S.Karoui [151] qui a démontré une efficacité dans 75% des malades, ainsi que les résultats de l'étude de M.ALLEZ [157] ayant retrouvé un taux de rechute à un an de l'ordre de 50%. Ces échecs peuvent être expliqués principalement par l'échappement thérapeutique secondaire à la synthèse d'Ac anti anti TNF α . D'autres facteurs peuvent être pris en considération tels que la mauvaise observance du traitement et du suivi, le refus de prendre l'azathioprine en combo thérapie par certains patients vu qu'il était initialement en échec.

Tous les patients en échec ont été optimisés (n=07), dont 42.86% des cas (n=3) ont bien évolué avec une rémission clinique, biologique et endoscopique complète. Chez le reste 57.14% des patients (n=4) l'optimisation n'a pas conduit à une rémission d'où le recours au switch de l'Adalimumab vers l'Infliximab. L'évolution a été ainsi favorable

chez 100% des cas. L'efficacité de Switch était démontrée dans plusieurs études randomisées comme l'essai de GAIN. (163).

Quant à la tolérance sous anti TNF, 55% des cas (n=10) avaient présenté des effets indésirables (EI) avec en 1^{ère} position les infections retrouvées dans 60% des cas (n=6) puis vient la chute de cheveux dans 20% des cas (n=2) et en dernier lieu se sont les effets dermatologiques dans 10% des cas (n=1) et articulaires type arthrite aseptique dans 10% (n=1). A souligner q'aucune réaction d'hypersensibilité immédiate n'a été constatée chez nos patients. Concernant l'étude de C. Duron et A.Buisson 28% des patients ont développés des EI précoces. De plus, L'étude de F.Z. Chabib et al [158], menée sur un total de 98 patients sous biothérapie 21 patients soit 21,42% ont eu un effet indésirable parmi eux 19 cas de MC. A trouvé un taux d'infections de 42,86 % des cas (n=09), nos résultats montrent un taux plus élevé d'infection qui peut être expliquée principalement par la différence de la taille echantillonnnel et la survenue de la pandémie Covid-19 qui a entrainer une contamination de quelques Patients (n=03) et enfin, par la précarité et les conditions de vie de nos patients. Toutes ces études montrent que les anti TNF α sont des traitements efficaces au prix d'effet indésirables importants parfois engageant le pronostic vital, d'où l'intérêt d'une surveillance continue et rigoureuse de tout patient bénéficiant de cette biothérapie.

Concernant la RCUH, dans notre étude, chez les 05 patients (22% des cas de MICI) atteints, elle était révélée par des signes digestifs (Douleurs abdominales, troubles de transit : diarrhée glairo sanglante avec syndrome rectale (ténésme et empreinte)),

associés à des signes généraux (syndrome anémique), Ce qui rejoint la description clinique des cas de l'étude de O. Antunes menée sur 116 patients atteints de MICI (2000-2013) et ayant évalué la Place d'un traitement par anti-TNF alpha en monothérapie dans la rectocolite hémorragique. La localisation la plus fréquente de RCUH est la localisation pancolique retrouvée dans 80% des cas (n=4) se qui est globalement similaire aux résultats de l'étude faite par ANTUNES.O qui montre que la localisation pancolique est majoritaire dans 56.5% des cas de RCUH (n=65). La prescription de biothérapie est donc en relation étroite à l'étendue des lésions dans la RCUH. [159]

Tous les patients atteints de RCUH de notre série ont réalisés des biopsies avec une étude anatomopathologique qui est un examen essentiel pour confirmer le diagnostic. Les lésions démontrées sont essentiellement les bifurcations et distorsions glandulaires avec des infiltrats lympho-plasmocytaires, Ce qui rejoint la description histologique de l'étude de O. Antunes. [159]

Les manifestations extra-digestives (MED) étaient constatées chez tous les patients atteints de RCUH. Les manifestations hématologiques type anémie carencielle était présente chez tous les patients, elle était isolée dans 60% des cas (n=03), associée à des manifestations dermatologiques type rash cutanée dans 20% des cas (n=01) et à des troubles oculaires à type d'uvéïte antérieure dans 20% des cas (n=01). Ce qui est globalement similaire aux résultats de l'étude de FRIKHA.F qui a trouvé des taux élevées de MED (73.33% des cas (n=11) sur une population de 15 patients. Ces MED étaient majoritairement des manifestations hématologiques, rhumatologiques et

oculaires. Cette différence minime est probablement due à la différence de la taille échantillonnale [153].

Concernant le traitement, tous les patients (100%) atteints de RCUH ont bénéficié d'une stratégie Step up, la corticothérapie par voie orale ou sous forme de lavement était systématique chez tous les patients (100% des cas), La trithérapie CTC+IS+5ASA était administrée chez 60% des patients (n=03). La corticothérapie était isolément associée à un IS dans 20% des cas (n=01) ou aux 5ASA dans 20 des cas (n=01). Le traitement par trithérapie dans la RCUH est largement impliqué dans notre étude ce qui rejoint les recommandations du consensus européen. [165]

Dans notre étude, l'indication de la biothérapie Anti TNF α était l'échec du traitement conventionnel chez les patients atteints de RCUH dans 100% des cas (n=05). Ces patients étaient toujours en poussée malgré un traitement conventionnel bien conduit avec persistance voir aggravation des symptômes. Dans l'étude de O. ANTUNES, les indications des Anti TNF α étaient l'échec du traitement conventionnel dans 100% des cas soit par l'échec du traitement immunosuppresseur dans 37.1% des cas (n=43), ou par cortico-dépendance dans 29.3% (n=34) ou une cortico-résistance dans 23.4% des cas (n=27). Tous ces résultats montrent que l'indication majeure de la biothérapie en cas de RCUH est l'échec au traitement conventionnel. [159].

Tous les patients atteints de RCUH sous biothérapie (05 patients) ont bénéficiés d'un bilan pré-thérapeutique.

A savoir :

- Interrogatoire et Un examen clinique complet.
- un telethorax
- Hémogramme : leucopénie, neutropénie.
- Electrophorèse des protéines (risque de pathologie lympho-proliférative).
- Bilan hépatique, CRP, Vs.
- Sérologie virales B, C (risque de réactivation virale).
- Sérologie VIH, HSV, VZV, CMV (infection opportuniste).
- Anticorps anti –DNA natif (Si Ac. Anti-nucléaire ↑).
- Beta HCG (femme, période d'activité génitale).
- Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI et d'un test Quantiferons®.

Celui-ci était négatif chez tous les patients.

Dans notre étude 04 patients (80%) ont été traités par Adalimumab à la dose de 80mg en injection sous cutanée (dose d'attaque), puis 40 mg en injection sous cutanée toutes les deux semaines, le reste 20% des cas (n=01) était sous Infliximab. Ce qui rejoint les recommandations des études comme essais ACT 1 et 2 (pour IFX), et les essais ULTRA 1 et 2 (pour ADA). [160].

La stratégie la plus utilisée est la combo thérapie (association antiTNF α avec Immunosuppresseur : Azathioprine). Dans notre étude, 05 patients atteints de RCUH (100% des cas) étaient mis sous combo thérapie, plusieurs études comme l'étude R.Panaccione et al (2014) mené sur 239 patients atteints de RCUH confirment que la combo-thérapie augmente l'efficacité (63 % des malades traités en combothérapie ont

démontré une rémission) et diminue le risque de survenue de rechutes et de synthèse d'Ac anti ADA ou anti IFX et des réactions d'hypersensibilité immédiate. [161].

Le traitement par Anti TNF α a été efficace chez 60% patients (n=03) avec un échec retrouvé dans 40% des cas (n=02) ce qui rejoint les résultats des essais ACT 1 et 2 (pour IFX), et les essais ULTRA 1 et 2 (pour ADA) qui ont démontré une efficacité du traitement à induire et maintenir une réponse et une rémission clinique par rapport au placebo. [160].

Tous les patients en échec ont été optimisés (n=02), dont 50% des cas (n=1) ont bien évolué avec une rémission clinique, biologique et endoscopique complète. Chez le reste 50% des patients (n=1) l'optimisation n'a pas été efficace d'où le recourt au switch de l'Adalimumab vers l'Infliximab. L'évolution a été ainsi favorable. L'efficacité du Switch dans la prise en charge de RCUH n'était par prouvée dans la littérature [161], Néanmoins, vu l'absence d'autres choix thérapeutiques le switch constitue la seule alternative thérapeutique dans notre établissement. L'autre stratégie thérapeutique en cas de d'échec d'un premier antiTNF est le Swap vers de nouvelles biothérapie à type d'anti intégrine "le vedolizumab (anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$). L'étude GEMINI 1 (Un essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo réalisé chez 181 patients ayant une RCUH active) confirme l'efficacité du vedolizumab dans la RCUH, avec des taux de réponse de 47,1 %. Cette molécule non disponible chez nous, pourrait changer le pronostic des MICI en Algérie. [160] .

Quant à la tolérance sous anti TNF, 40% des cas (n=2) présentaient des effets indésirables, manifestés essentiellement par une infection retrouvée dans 50% des cas (n=1) et des effets neurologiques (paresthésie) dans 50% des cas (n=1). A souligner qu'aucune réaction d'hypersensibilité immédiate n'a été constatée chez nos patients. Ces résultats sont globalement similaires au résultats de O.Antunes qui ont montré des effets indésirables dans 53.5% des cas (n=62), majoritairement des infections dans 45.6% des cas (n=26), puis de moindre fréquence des autres effets dermatologiques, articulaires.

CONCLUSION

Conclusion :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI sont des pathologies digestives fréquentes. Elles surviennent à tout âge et peuvent compromettre le pronostic vital et fonctionnel à court ou à moyen terme. Il existe des formes de MICI résistantes au traitement conventionnel ou d'emblée compliquées nécessitant un traitement par biothérapie anti TNF. Leur prévalence hospitalière au niveau du service de médecine interne de l'Établissement mixte hospitalière de Laghouat du 01 janvier 2021 au 31 décembre 2021 était de 2.82 %. Cette valeur dépendent globalement de la durée de l'étude, de la zone géographique, et du caractère de la population, ce qui nous ouvre la perspective d'une étude épidémiologique prospective et de long durée afin de refléter au mieux, non seulement, leurs prévalence hospitalière mais la prévalence globale de cette entité à Laghouat.

La prise en charge diagnostic et thérapeutique des MICI, dans notre service, est globalement rigoureuse, et colle aux données de la littérature malgré les difficultés. L'indication principale des anti-TNF était la résistance au traitement conventionnel que ce soit dans la maladie de Crohn ou la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie ano-périnéale dans la maladie de Crohn.

Les anti-TNF sont un traitement efficace dans la prise en charge des MICI mais au prix d'effets secondaires graves pouvant même engager le pronostic vital d'ou l'intérêt d'une bonne éducation thérapeutique des patients. Cette éducation sera axée sur

l'observance du traitement et le suivi d'une part et les effets secondaires ainsi que les risques encourus d'autre part.

Bibliographie :

- 1) **Dr. Charles N. Bernstein (président, Canada), Prof. Michael Fried (Suisse), Drs. J.H. Krabshuis (France), et al .**Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale .World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2009 :2,1-6.
- 2) **S. Rostaing-Rigattieri, B. Dang-Vu, G. Lenclud, J. Guérin.** Conduite à tenir face à une douleur abdominale chronique. UMC Gastro-entérologie 2010 : 9 ,118-120.
- 3) **J.-P. HUGOT, J.-P. CÉZARD, J. VIALA.** Biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin 2009 : 1,4-6.
- 4) **Dr. Robert Geursen, Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert .**Des médicaments au service de l'humanité 2009 :1,7-9.
- 5) **fondation canadienne de la santé digestive.** Comprendre les maladies inflammatoires de l'intestin (mii) 2011 :1, 5-12
- 6) **Professeur Saadi Berkane.** La maladie de Crohn, pathologie, symptômes, diagnostics et moyens préventifs Santé mag ; 2012 : 46,87-97
- 7) **Judy H Cho .**Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations .World Journal of Gastroenterology; 2008:238; 88-91.
- 8) **Pascal Frei, Luc Biedermann, Gerhard Rogler ;** Maladie de Crohn et colite ulcéreuse l'essentiel pour les non-gastro-entérologues. Forum Med Suisse 2011 : 718, 15-25
- 9) **T. Hammada, M. -C. Lemdaoui, F. Boutra, D. Zoughailech, H. Asselah.**Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne. Journal Africain d'Hépatogastro-entérologie.2011 : 2, 40-42.
- 10) **Anne-Flore MARTIN ; Aline TROILLARD.** Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie 2009 :15,7-11
- 11) **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011 ; 140
- 12) **Gérard Schénowitz .**Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Livret d'information 2007 : 10,1-10
- 13) **Blandine de Singly ; Marie Cumus .**Hépatogastro-entérologie. ECN flash 2008: 46,17-19
- 14) **P Marteau, R Jian.** Maladie de crohn .Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2011 :1,85-123
- 15) **Corinne Gower-Rousseau.** Epidemiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France. apport du registre EPIMAD.Thèse de doctorat. 2012:17,3-9
- 16) **Dr Jean-Daniel Baillargeon.** La maladie de Crohn. Passeport santé .2010 : 2 ; 5-10

- 17) **Bernard FLOURIE.** Facteurs environnementaux au cours des MICI ; .2012 : 1 ; 12-25
- 18) **Pierre Desreumaux, Directeur de l'Unité Inserm 995 (Lille), Equipe "Maladies inflammatoires digestives : physiopathologie et développement de cibles thérapeutiques».** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 2010 :1 ; 35-41.
- 19) **Mowat AM.** Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003 ; 3:331-41. doi : 10.1038/nri1057
- 20) **Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, et al.** Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. J Immunol Baltim Md 1950. 2002 ; 168:57- 64
- 21) **McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G.** Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2009 ; 15:100-13. doi:10.1002/ibd.20539.
- 22) **Roda G, Sartini A, Zambon E, Calaoe A, Marocchi M, Caponi A, et al.** Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2010; 16:4264-71.
- 23) **Alpan O, Rudomen G, Matzinger P.** The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut-oriented immune responses. J Immunol Baltim Md 1950 2001 ; 166: 4843-52.
- 24) **Gütgemann I, Fahrer AM, Altman JD, Davis MM, Chien YH.** Induction of rapid T cell activation and tolerance by systemic presentation of an orally administered antigen. Immunity 1998 ; 8:667-73.
- 25) **Smith KM, Davidson JM, Garside P.** T-cell activation occurs simultaneously in local and peripheral lymphoid tissue following oral administration of a range of doses of immunogenic or tolerogenic antigen although tolerized T cells display a defect in cell division. Immunology 2002 ; 106:144-58.
- 26) **Smith KM, Davidson JM, Garside P.** T-cell activation occurs simultaneously in local and peripheral lymphoid tissue following oral administration of a range of doses of immunogenic or tolerogenic antigen although tolerized T cells display a defect in cell division. Immunology 2002 : 106 :144-58.
- 27) **Smith KM, Davidson JM, Garside P.** T-cell activation occurs simultaneously in local and peripheral lymphoid tissue following oral administration of a range of doses of immunogenic or tolerogenic antigen although tolerized T cells display a defect in cell division. Immunology 2002 ; 106:144-58.
- 28) **Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau J-F, Gualde N.** Cyclooxygenase-2-issued prostaglandin e(2) enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. J Immunol Baltim Md 1950 2002 ; 168: 2255-63.
- 29) **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2011 ; 474: 307- 17. Doi : 10.1038/nature10209.
- 30) **Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al.** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut 2006 ; 55:205-11. doi:10.1136/gut.2005.073817.
- 31) **Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G.** Role of the gut microbiota in immunity and

inflammatory disease. Nat Rev Immunol 2013 ; 13:321-35. Doi : 10.1038/nri3430.

32) Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, et al. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. Br J Pharmacol 2013; 168: 389-402. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02136.x.

33) Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. J Immunol Baltim Md 1950 2000; 165:5814-21.

34) Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. ISRN Inflamm 2014 ; 2014:928461. doi:10.1155/2014/928461.

35) Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Module 8(poly-immunologie) ; 2010 :239,17-21.

36) S. Rabhi L. Tahiri H. Baybay, F.Z. Mernissi, T. Harzy, W. Bono. Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Espérance Médicale Mars 2011 • Tome 18 ; 169 :10-15

37) Xavier Roblin, Arnaud Fluttaz, Johanna Pofelski, Alix Martin. Manifestations extradiigestives dans les MICI. Mini-revue ; Hépatogastro, vol. 14, n°6, 2007 ; 459 : 19-22.

38) Patrick Faure. Manifestations et complications extra digestives dans les MICI. MICI mémo Décembre 2012 ; 1-2.

39) Haute Autorité de Santé. Rectocolite hémorragique évolutive. Guide - affection de longue durée, 2008 ; 6 :12-30

40) B. Weill, F. Batteux. Item 118 : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Immunopathologie et réactions inflammatoires-deboeck 2007 ; 136 :41-45

41) Haute Autorité de Santé. Maladie de Crohn Guide. affection de longue durée, 2008 ; 6-7:18

42) www.CDHF.ca COMPRENDRE LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MII) 1,2 :46-48,1-21

43) Anne-Flore MARTIN. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI 2009. THESE PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE : 29,30 :7-14-16-23,1-10

44) Dr. Charles N. Bernstein et ses collègues World Gastroentérologie Organisation Global Guidelines. Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale juin 2009 ; Tableau : 6 page 13, 7 page 14

45) S. Naveau, A. Balian, G. Perlemute. Item 118 – Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique 2009. CDU_HGE. Chap 08. 5 :7-21

46) Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. MODULE 8 POLYCOPIE 2011 ; 12 :1-11

47) Professeur Jacques FOURNET Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, 2003 ; 2,3,5 :33-40,1-5,1-13

48) Dr Cabasset. affections digestives ; Les pathologies en digestif. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (mici), 2007 ; 4 :tableau

49) Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease J Crohns Colitis oct 2011. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO I.;5(5):477-83

- 50) **Xavier roblin.** Prise en charge thérapeutique des MICI : menu fixe ou à la carte ? Hépatogastro, vol. 16, numéro spécial, 2009, 7: 6-8
- 51) **J.-p. Hugot, j.-p. Cézard, j. Via** .la Biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin, 2009, 36 : 25-40
- 52) **P. Marteau, A.Chauvin, V. Ozenne** .Actualités thérapeutiques MICI, 2012, 4 :1-9.
- 53) **Mathurin Kowo, David Laharie.** Les salicylés : quoi de neuf en 2008 .Mini-revue, 2008, 465 : 15-34
- 54) **GETAID** Les dérivés aminosalicylés. Fiche d'information, 2008,1 :10-15
- 55) **J. Coelho, P. Marteau.** Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. Post'U (2009), 79-80 : 74-15
- 56) **The Crohn's & Colitis Foundation of America.** AMINOSALICYLATES. Information resource 2013,2: 15-20
- 57) **Gaidos JK, Kane SV.** Managing IBD therapies in pregnancy. Curr Treat Options Gastroenterol. 2017 Mar;15(1):71-83
- 58) **Rahimi R, Nikfar S, Rezale A, Abdollahi M.** Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. Reprod Toxicol. 2008 ; 25:271-5
- 59) **Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al.** Renal insufficiency in infants: side-effect of prenatal exposure to mesalazine. Lancet. 1994; 344:620-1.
- 60) **Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al.** Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 1997;44:179-82
- 61) **Vander Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al.** European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2010; 4:493-510.
- 62) **Catherine Prost Squarcioni.** /Prévention des complications de la corticothérapie générale. Centre de Références Maladies Rares NET-DBAI-IDF Hôpital Saint Louis ; 1,3 :1-4,10-32,6-36
- 63) **Bouhnik Y, Rambaud JC, Marteau P et al.** Les corticoïdes.Les MICI : la maladie de Crohn et la RCH 2009 ; 3,4 : 1-58,1-18.
- 64) **Docteur Martine DUCLOS.** Les dangers des corticoïdes 2006 ; 16, 17,18 : 3-16,1-24,1-6.
- 65) **COFER. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie.** Module 8/ Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens 2011 ; 6, 7, 8, 9,13 :13-34,1-33,1-31,1-2,6-12
- 66) **GETAID.**les corticoïdes. tableau : les effets secondaires des corticoïdes.
- 67) **GETAID** Les corticoïdes 2008 ; 1 :7-45.
- 68) **Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al.** European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2010; 4:493-510.
- 69) **Ban L, Tata L, Fiaschi L, et al.** Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. Gastroenterology. 2014 ; 146:76-84.
- 70) **Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al.** Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. Gastroenterology. 2015 ; 146 :S1
- 71) **Beaulieu DB, Ananthakrishnan A, Issa M, et al.** Budesonide. induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. Inflamm Bowel Dis. 2009 ; 15:25-8.
- 72) <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments>
- 73) <http://www.admed.ch>; Dosages des immunosuppresseurs par méthode LC-MS/MS 2011 ; 1 :1-7
- 74) **Dominique LARREY ;** hépatotoxicité des immunosuppresseurs conduite diagnostique 2007 ; 15, 14,15 :15-25,27-34,1-14
- 75) **Patrick Faure.** Vaccinations et MICI sous immunosuppresseurs 2010. Mici mémo ; 1 :1-22
- 76) **Union Nationale des Pharmacies de France.** Traitement par immunosuppresseur 2010 ; 3 ,4 :15-20,1-16
- 77) **KAWAI T, COSIMI AB, SPITZER TR, TOLKOFF-RUBIN N, SUTHANTHIRAN**

M, et coll .Optimisation des traitements immunosuppresseurs .Transplantation d'organes .Quelles voies de recherche 2008, 97 :19-23.

78) Peyrin-Biroulet L, Ouassalah A, Roblin X, et al. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 ; 33:707-13

79) Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011 ; 60:198–203

80) Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1048-53

81) Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2012; 142:S149.

82) Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and antiTNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 ; 108:433–40

83) . De Meij TGJ, Jharap B, Kneepkens CMF, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 ; 38:38–43

84) Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011; 5:95– 100.

85) Agnès Senéjoux ; La prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn/ La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue Vol. XIII, 2010, 11 : 74-91

86) NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ; La maladie intestinale inflammatoire et la nutrition, 2010, 1 :41-47.

87) Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase *J Clin Lab Immunol* 1995;46(3):111-23

88) Dr Xavier Puéchal; .Parcours de bon usage anti-TNF α . Guide à l'usage des professionnels de santé 2008 ; 6 :15-20

89) Jean SIBILIA ; Christelle SORDET. Les biothérapies : des immunothérapies ciblées dans les affections inflammatoires ;2004 ; 1 :8-33

90) GETAID 2009. Fiches du GETAID pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin/ L'infliximab ; 2009,1 :10-14

91) D.Arniaud. Conseils aux patients traités par REMICADE, 2009, 3 :4-6

92) B.Livideanu ; Paul C. L'Infliximab (Remicade) ; 2008, 1 :4

93) Vidal 2013

94) Résumé des caractéristiques du produit REMICADE. 2-3 :22-40,1-3/22 :18-20

95) Haute autorité de santé Guide .Affection de longue durée. Maladie de Crohn Mai 2008, 11 :33

96) Haute autorité de santé. Commission de la transparence. REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion boîte de 1 flacon 2012, 3 :1-27,4 :31-32

97) L'engagement d'Abbott en immunologie. HUMIRA® (adalimumab), le 1er anti-TNF α 100% humain recombinant permet une rémission rapide et durable de la maladie de Crohn. Communiqué de presse, Rungis 10 janvier 2008 ; 1 :5-10

98) Haute autorité de santé. Fiche d'information thérapeutique HUMIRA/ Laboratoire AbbVie 2012 ; 1-2 :10-22,1-24

- 99) **Résumé des caractéristiques du produit Humira.** 18:36-39/42 :25-35/189 :39-43
- 100) **Guillaume Bonnaud.** Les situations difficiles de tolérance sous Anti-TNF. Hegel Vol. II N° 3 – 2012. .2012/23 :1-32/24 :17-28/25 :1-26
- 101) **Patrick Faure.**Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur.MICI mémo - Janvier 2017
- 102) **Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M.**Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44:265-7.
- 103) **Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, et al.** American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21- 23, 2006. Gastroenterology 2007;133: 312-39
- 104) **Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, et al.** Etude STORI infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study.2008
- 105) **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, et al.** Long-term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. Gastroenterology 2007; 132, suppl II:A145
- 106) **Docteur Laurent Peyrin-Biroulet.**Indications, effets indésirables des anti-TNF α et mesures preventives.www.afssaps.sante.fr 2008, 9:12-14
- 107) **. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al.** Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol. 2004 ; 99:2385–92
- 108) **Lichtenstein GR, Feagen B, Cohen RD, et al.** Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. Am J Gastroenterol. 2012;107:1409–22
- 109) **Lichtenstein GR, Feagen B, Cohen RD, et al.** Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. Am J Gastroenterol. 2012;107:1409–22
- 110) **Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al.** PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. Gastroenterology. 2012; 142:S149.
- 111) **Julsgaard M, Christensen L, Gibson PR, et al.** Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. Gastroenterology. 2016 ; 151:110–9
- 112) **Zelinkova A, de Haar C, de Ridder L, et al.** High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther. 2011 ; 33:1053–8.
- 113) **. Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, et al.** Exposure to anti-TNF α therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO registry. Gastroenterology. 2014 ; 146 :S170.
- 114) **Luu M, Benzenine E, Doret M, et al.** Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). Am J Gastroenterol. 2018. doi : 10.1038/s41395-018- 0176-7
- 115) **Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al.** Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the multicenter European TEDDY study. Am J Gastroenterol. 2018 ; 113:396-403.
- 116) **Sheibani S, Cohen R, Kane S, et al.** The effect of maternal peripartum anti-TNF α use

on infant immune response. *Dig Dis Sci*. 2016 ; 61:1622–7

117) Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, et al. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014 ; 146 : S-1.

118) Nguyen GC, Seow C, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016 ; 150:734–57

119) Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:493–510

120) . Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infant's breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology*. 2018 ; 155:696-704.

121) Piche T, Ducrotté P, Sabate JM, Coffin B, Zerbib F, et al. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 626-e174.

122) Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including nonmelanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30: 756-64

123) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.

124) Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13:1100-5.

125) Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:421-7

126) Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; GETAID. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ; 12:551-7

127) Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57:1386-92.

128) . Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012 ; 142:63-70

129) Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1324-38.

130) Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13:144-64.

131) Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-70

132) Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on antiTNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and

pharmacological aspects. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:355-66.

133) Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4:28-62.

134) Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl J Med* 2003; 348:601-8.

135) Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2013 Sep 16. doi : 10.1136/gutjnl-2013-305259.

136) Van de Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:962-71.

137) Van de Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:962-71.

138) Pariente B, Chambrun GP de, Krzysiek R, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18:1199-206.

139) Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105:1133-9

140) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.

141) Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.

142) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146: 829-38

143) Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8:688-95.

144) Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31:92-101.

145) Belkhatir A, Benrezkallah Y, Merine D, Hadjadjaoul M. Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI). Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji Service de Gastro-Hépatologie Telemcen 21 juin 2017

146) M. Ksiaa. CHU Sahloul Tunisie. Etude tunisienne publiée au 17^e congrès national mars 2013.

147) C. Gragniere, L. Beaugerie. Reprise de l'infliximab après échecs successifs de l'infliximab et adalimumab dans les MC. JFHOD mars 2014 .Paris.

- 148) MELCHIOR Chloé.** Etude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF α et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE 2013 ,11 :29-31,12 :1-9
- 149) M. Serguini, S.Karoui.** Traitement de la MC par infliximab a propos de 20 cas. La Tunisie médicale 2009 vol 87(n0 9) 579-582.
- 150) Collège Français des Pathologistes (CoPath).**Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant. Item 279 (ex item 118) 2013.
- 151) F. Frikha.S. Marzouk.M. Frigui.N. Kaddour. Z. Bahlou.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) observées en milieu de médecine interne : étude de 30 patients.2011.
- 152) Stéphane NAHON** (Montfermeil) POSTU 2022.
- 153) J. Cosnes et al.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique. Thèse présentée et soutenue à la faculté de Médecine Paris Sud, le 02 Octobre 2015.
- 154) David LAHARIE.** MICI.Bordeaux.POST'U 2018.
- 155) M.ALLEZ.** Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti TNF α SGE hopital Saint Louis FMC-HGE mars 2014 : 57.
- 156) F.Z. Chabib, I. Benelbarhdadi, F.Z. Ajana.** La tolérance de la biothérapie dans les MICI. P.514. JFHOD.
- 157) O.Antunes.** Place d'un traitement anti-TNF alpha en monothérapie dans la réctocolite hémorragique : résultats d'une étude rétrospective, multicentrique, sur 13 ans. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302859.
- 158) A. Amiot.**Quelles biothérapies en première ligne dans la RCH ?.POST'U 2021.
- 159) D. Laharie.** Risques et avantages de la Combothérapie. POST'U 2018
- 160) C. Duron, A.Buisson.** Etude des facteurs prédictifs des survenues d'événement indésirable précoce lors de perfusion d'infliximab 2008-2013.
- 161) D.Laharie.** Quel traitement après échec d'un premier anticorps anti TNF ?. Post'U 2019.
- 162) L.Biroulet.** Quand débiter un traitement anti-TNF? POST'U 2014 – Paris.

163) fmcgastro.org. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) : Quelle place pour les traitements conventionnels?. POST'U 2008 – Paris.

Annexe 1 : Fiche de recueil (Crohn).

Nom : Prénom :

Date de naissance (Age) : Sexe :

Mariage consanguin : oui ☐ no ☐

ATCD : personnels

Médical :

HTA : oui ☐ no ☐

Diabète : oui ☐ no ☐

Chirurgical :

Appendicectomie : oui ☐ no ☐

Autre :

Toxique :

Tabac : oui ☐ no ☐

Alcool : oui ☐ no ☐

ATCD familiale de MICI : oui ☐ no ☐

Vaccination oui ☐ no ☐

MICI

Date de découverte : _____

Type de MICI : RCUH ☐ Crohn ☐

Localisation :

- Oeso-gastro-duodenal ☐
- Jejunum : proximal ☐ distal ☐
- Iléon : proximal ☐ distal ☐
- Colon : Caecum ☐ Droit ☐ Transverse ☐
Gauche ☐ Pan-colique ☐ Rectum : ☐

Maladie de Crohn :

Date de découverte : _____

Circonstance de découverte :

- Digestive : oui ☐ no ☐
- Diarrhée : oui ☐ no ☐
 - Glairo-sanglant : oui ☐ no ☐
 - Constipation : oui ☐ no ☐
 - Vomissement : oui ☐ no ☐
 - Dls Abdominales : oui ☐ no ☐
 - Générale : oui ☐ no ☐
 - Anémie : oui ☐ no ☐
 - Syndrome infectieuse : oui ☐ no ☐
 - Déshydratation : oui ☐ no ☐
 - Complication : ano-périneale : oui ☐ no ☐
 - Phénotypique : oui ☐ no ☐
 - MED : oui ☐ no ☐

Examen paraclinique :

- Explorations Endoscopique :
- ✓ Fibroscopie : oui ☐ no ☐
- Buccale ☐ œsophagien ☐ estomac ☐
- ✓ Recto-coloscopie : oui ☐ no ☐
- ✓ Localisation :
- Iléon : oui ☐ no ☐
- Proximal ☐ distal ☐
- -colon : oui ☐ no ☐
- Caecum ☐ Sigmoides ☐ Rectum ☐
- Droit ☐ Transverse ☐ gauche ☐
- -Rectum : oui ☐ no ☐
- Ano-périneale : oui ☐ no ☐
- Histologie : oui ☐ no ☐

- Bilan immunologique : oui ☐ no ☐
- Autres examen radiologique : oui ☐ no ☐

Complication : oui ☐ no ☐

- Ano-périneale : oui ☐ no ☐
- Ulcération ☐ Sténose ☐ Abscess ☐ Fistule ☐
- Intestinale : oui ☐ no ☐
- Sténose ☐ Perforation ☐

MED : oui ☐ no ☐

- Articulaire ☐ Cutanée ☐ Neuro ☐
- Hémato ☐ Oculaire ☐ Rénale ☐
- Hépatique ☐ Cardiaque ☐ Autres ☐

Traitement (Anti TNF α) :

Stratégie suivie: *Step up* ☐ *Top down* ☐

➤ **Traitement avant anti TNF α :** oui ☐ no ☐

- 5 ASA : oui ☐ no ☐
- Immunothérapie : oui ☐ no ☐
- Corticoïde : oui ☐ no ☐

➤ **Initiation du traitement par Anti TNF α :**

Bilan pré Anti TNF α faite : oui ☐ no ☐

Indication : Cortico-dépendance ☐ Fistules ☐ échec de traitement conventionnel ☐

Type Anti TNF α : Infliximab ☐ Adalimumab ☐

Date initiation: _____

Schéma Thérapeutique: _____

Traitement combiné avec Anti TNF : oui ☐ no ☐

- 5 ASA : oui ☐ no ☐
- Immunothérapie : oui ☐ no ☐

- Corticoïde : oui ☐ no ☐

Evolution: Fermeture des fistules ☐

Bonne amélioration de la maladie ☐

Échec de traitement ☐

Effets indésirables : oui ☐ no ☐

Allergie : oui ☐ no ☐

➤ Immédiate ☐ retardé ☐

Infection : ☐ Manifestation dermatologique : ☐ M, Auto-immunologique ☐

M, Articulaires ☐ Manifestation neurologique : ☐ Chute de chevaux ☐

Stratégie suivie en cas d'échec de traitement :

➤ Optimisation :

- Augmentation de fréquence ☐

- Changement de dose ☐

➤ Switch : ☐

Surveillance :

Rythme : 06 mois ☐ 01 année ☐

Par : Endoscopie ☐ Biologie ☐

Fiche de recueil (RCUH)

Nom :

Prénom :

Date de naissance (Age):

Sexe :

Mariage consanguin : oui ☐ no ☐

ATCD : personnels

Médical :

HTA : oui ☐ no ☐

Diabète : oui ☐ no ☐

Chirurgical :

Appendicectomie : oui ☐ no ☐

Autre :

Toxique :

Tabac : oui ☐ no ☐

Alcool : oui ☐ no ☐

ATCD familiale de MICI :

Vaccination oui ☐ no ☐

MICI

Date de découverte : _____

Type de MICI : RCUH ☐ Crohn ☐

Localisation:

- Jejunum: proximal ☐ distal ☐
- Iléon : proximal ☐ distal ☐
- Colon : Caecum ☐ Droit ☐ Transverse ☐
Gauche (E2) ☐ Pan-colique (E3) ☐ Rectum : (E1) ☐

RCUH :

Date de découverte : _____

Circonstance de découverte :

- Digestive : oui ☐ no ☐
- Diarrhée : oui ☐ no ☐
- Glairo-sanglant : oui ☐ no ☐
- Constipation : oui ☐ no ☐
- Vomissement : oui ☐ no ☐
- Dlr's Abdominales : oui ☐ no ☐
- Syndrome rectale : ténésmes ☐ épreintes ☐

Générale : oui ☐ no ☐

- Anémie : oui ☐ no ☐
- Syndrome infectieuse oui ☐ no ☐
- Déshydratation oui ☐ no ☐
- Complication : oui ☐ no ☐
- MED : oui ☐ no ☐

Examen paraclinique :

- Explorations Endoscopique :
- ✓ Recto-coloscopie : oui ☐ no ☐
- ✓ Localisation : Rectum (E1) ☐ gauche(E2) ☐ Pan-colique (E3) ☐
- Histologie : oui ☐ no ☐
- Bilan immunologique : oui ☐ no ☐
- Autres examen radiologique : oui ☐ no ☐

Complication : oui ☐ no ☐

Colite grave ☐ néoplasie ☐ atteinte biliaire ☐ Fissure anale ☐

MED : oui ☐ no ☐

Articulaire ☐ Cutanée ☐ Neuro ☐
Hémato ☐ Oculaire ☐ Rénale ☐
Hépatique ☐ Cardiaque ☐ Autres ☐

Traitement (Anti TNF α) : Stratégie suivie: *Step up* ☐ *Top down* ☐

➤ **Traitement avant anti TNF α :**

- ☐ no ☐ 5 ASA : oui
- Immunothérapie : oui ☐ no ☐
- Corticoïde : oui ☐ no ☐

➤ **Initiation du traitement par Anti TNF α :**

Bilan pré Anti TNF α faite : oui ☐ no ☐

Indication : Cortico-dépendance ☐ Colite grave ☐ échec de traitement conventionnel ☐

Type Anti TNF α : Infliximab ☐ Adalimumab ☐

Date initiation: _____

Schéma Thérapeutique: _____

Trt combiné avec Anti TNF : oui ☐ no ☐

- ☐ no ☐ 5 ASA : oui
- Immunothérapie : oui ☐ no ☐
- Corticoïde : oui ☐ no ☐

Evolution: *Bonne amélioration de la maladie ☐

*Échec de traitement ☐

Effets indésirables : oui ☐ no ☐

Allergie : oui ☐ no ☐

➤ Immédiate ☐ retardé ☐

Infection : ☐ Manifestation dermatologique : ☐ M, Auto-immunologique ☐

M, Articulaires ☐ Manifestation neurologique : ☐ Chute de chevaux ☐

Stratégie suivie en cas d'échec de traitement :

- Optimisation :
- Augmentation de fréquence ☐
- Changement de dose ☐

➤ Switch : ☐

Surveillance : Rythme : 06 mois ☐ 01 année ☐

Par : Endoscopie ☐ Biologie ☐

Résumé:

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI sont des pathologies digestives fréquentes. Elles surviennent à tout âge et peuvent compromettre le pronostic. La biothérapie a révolutionné leur l'évolution naturelle entre autre les antiTNF α . Notre étude a pour objectif principal de déterminer la prévalence hospitalière ainsi que le profil clinique, thérapeutique et évolutif des MICI sous biothérapie anti TNF α au niveau du service de médecine interne de l'établissement mixte hospitalière de Laghouat.

Matériel et méthodes

C'est une étude rétrospective, descriptive déterminant la prévalence des MICI sous biothérapie au niveau de service de médecine interne à l'établissement mixte hospitalier de Laghouat sur une année de 01 Janvier jusqu'à 31 décembre 2021.

Résultats

Au cours de cette période d'étude, un total de 816 patients était hospitalisé au niveau de service de médecine interne. 34 patients ont été colligés avec un diagnostic de MICI dont 23 sous biothérapie Anti TNF α avec une prévalence hospitalière de 2.8%. Parmi eux, 78.26% présentant une MC égale à (18 cas) et 21.74% présentant une RCUH (05 cas), sexe ratio : 1.3. La moyenne d'âge de nos malades était de 37.2 +/- 11.56 [extrêmes : 18 à 62 ans]. Les ATCD Chirurgicaux n'ont été retrouvés que chez 08 patients atteint de MC sous biothérapie (34%). La notion de Crohn familial était présente chez 30.8% des cas (soit 7 patients). La MC s'est révélée par des signes digestifs isolés dans 56%

des cas (n=10), par des signes digestifs associés à des signes généraux dans 11% des cas (n=2), et enfin par une complication associée à des signes digestifs et généraux dans 33% des cas (n=6). La douleur abdominale était le maître symptôme digestif, elle était présente dans tous les cas atteints de MC. La localisation de prédilection de la MC retrouvée est la localisation Iléocolique. Des biopsies à ce niveau ont été réalisées chez tous les patients ainsi que l'étude anatomopathologique. L'aspect histologique majoritairement retrouvé est un granulome sans nécrose caséuse. Les manifestations extra-digestives (MED) étaient constatées chez 06 patients atteints de MC (33%). Les manifestations hématologiques et articulaires étaient les MED les plus fréquentes, retrouvées chacune dans 33% des cas (n=02). Concernant le traitement, 14 patients (77.78%) atteints de MC ont bénéficié d'une stratégie Step up et la stratégie Top down a été d'emblée optée dans seulement 04 cas (22.22%). Concernant la stratégie Step up, la corticothérapie était systématique chez tous les patients (100% des cas) associée à un IS dans 57.14% des cas (n=8) ou aux 5ASA dans 7.14% des cas (n=1). La trithérapie CTC+IS+5ASA était administrée chez 35.71% des patients (n=5). Le traitement par IS dans la MC est largement impliqué dans notre étude. L'évolution des patients sous traitement conventionnel a été marquée par l'apparition des complications chez 08 patients (57.14% des cas). L'indication la plus fréquente de la biothérapie Anti TNF α était l'échec du traitement conventionnel dans 86% des cas (n=14) qui s'est manifesté par la persistance des symptômes voir aggravations de l'état et apparition des complications, néanmoins, 17.39% des cas atteints de MC (n=4) ont débutés la

biothérapie d'emblée (Top down) suite à la présence de fistules et de maladie ano-périnéale lors de la première consultation. Tous les patients atteints de MC sous biothérapie (18 patients) ont bénéficiés d'un bilan pré-thérapeutique qui est revenu négatif. Dans notre étude 14 patients (77.78%) ont été traités par Adalimumab à la dose de 80mg en injection sous cutanée (dose d'attaque), puis 40 mg en injection sous cutanée toutes les deux semaines, le reste 22.22% des cas (n=4) étaient sous Infliximab. Dans notre étude, 13 patients atteints de MC (72.22%) étaient mis sous combo-thérapie et seulement 05 patients (27.78%) étaient sous Anti-TNF α seul. Le traitement par Anti TNF α a été efficace chez 61% patients (n=11) avec un échec retrouvé dans 39% des cas (n=7). Tous les patients en échec ont été optimisés (n=07), dont 42.86% des cas (n=3) ont bien évolué avec une rémission clinique, biologique et endoscopique complète. Chez le reste 57.14% des patients (n=4) l'optimisation n'a pas conduit à une rémission d'où le recourt au switch de l'Adalimumab vers l'Infliximab. L'évolution a été ainsi favorable chez 100% des cas. Quant à la tolérance sous anti TNF, 55% des cas (n=10) avaient présenté des effets indésirables (EI) avec en 1^{ère} position les infections retrouvées dans 60% des cas (n=6). A souligner qu'aucune réaction d'hypersensibilité immédiate n'a été constatée chez nos patients. Concernant la RCUH, les 05 patients (22% des cas de MICI) atteints de RCUH étaient révélés par des signes digestifs associés à des signes généraux. La localisation la plus fréquente de la RCUH est la localisation pancolique retrouvée dans 80% des cas (n=4), Tous les patients atteints de RCUH de notre série ont réalisés des biopsies avec une étude. Les lésions démontrées sont essentiellement les

bifurcations et distorsions glandulaire avec des infiltrats lympho-plasmocytaires. Les manifestations extra-digestives (MED) étaient constatées chez tous les patients atteints de RCUH. Les manifestations hématologiques type anémie carencielle était présente chez tous les patients. Concernant le traitement, tous les patients (100%) atteints de RCUH ont bénéficié d'une stratégie Step up, la corticothérapie par voie orale ou sous forme de lavement était systématique chez tous les patients (100% des cas), La trithérapie CTC+IS+5ASA était administrée chez 60% des patients (n=03). La corticothérapie était associée à un IS dans 20% des cas (n=01) ou aux 5ASA dans 20 des cas (n=01). le traitement par trithérapie dans la RCUH est largement impliqué. l'indication de la biothérapie Anti TNF α était l'échec du traitement conventionnel dans 100% des cas (n=05) qui s'est manifesté par la persistance des symptômes voir aggravations de l'état. Tous les patients atteints de RCUH sous biothérapie (05 patients) ont bénéficiés d'un bilan pré-thérapeutique qui est revenu négatif. 04 patients (80%) ont été traités par Adalimumab à la dose de 80mg en injection sous cutanée (dose d'attaque), puis 40 mg en injection sous cutanée toutes les deux semaines, le reste 20% des cas (n=01) était sous Infliximab. La stratégie la plus utilisée est la combo-thérapie (association d'Anti TNF α avec Immunosuppresseur : Azathioprine) ,05 patients atteints de RCUH (100%) étaient mis sous combo-thérapie. Le traitement par Anti TNF α a été efficace chez 60% patients (n=03) avec un échec retrouvé dans 40% des cas (n=02). Tous les patients en échec ont été optimisés (n=02), dont 50% des cas (n=1) on bien évolué avec une rémission clinique, biologique et endoscopique complète. Chez le reste

50% des patients (n=1) l'optimisation n'a pas montré une efficacité d'où le recours au switch de l'Adalimumab vers l'Infliximab. L'évolution a été ainsi favorable. Quant à tolérance sous anti TNF, 40% des cas (n=2) présentaient des effets indésirables, manifestés essentiellement par une infection et par des effets neurologiques (paresthésie).

Conclusion :

La prévalence des MICI sous biothérapie antiTNF semblent être relativement élevée 2.8% au niveau du service de médecine interne de l'Etablissement mixte hospitalière à Laghouat. Les anti-TNF sont des traitements efficaces dans leur prise en charge mais au prix d'effets secondaires graves pouvant même engager le pronostic vital d'où l'intérêt d'une bonne surveillance et d'une bonne éducation thérapeutique des patients.

ملخص:

مقدمة:

أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة MICI هي أحد أمراض الجهاز الهضمي الشائعة. تحدث في أي سن ويمكن أن تؤول آثارها للأسوء. لقد أحدث العلاج الحيوي ثورة في تطورها الطبيعي من بينها مضاد ال $TNF\alpha$. الهدف الرئيسي من دراستنا هو تحديد مدى انتشار هذه الامراض على مستوى المؤسسة الإستشفائية وكذلك الملف السريري والعلاجي والتطوري ل تحت العلاج الحيوي المضاد ل $TNF\alpha$ على مستوى قسم الطب الباطني في المستشفى المختلط بالأغواط.

المواد والأساليب:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي تحدد مدى انتشار مرض التهاب الأمعاء تحت العلاج الحيوي على مستوى خدمة الطب الباطني في مؤسسة مستشفى الأغواط المختلط على مدار عام من 01 يناير إلى 31 ديسمبر 2021.

النتيجة :

خلال فترة الدراسة هذه ، تم إدخال ما مجموعه 816 مريضا إلى المستشفى على مستوى قسم الطب الباطني. تم جمع 34 مريضا مع تشخيص مرض التهاب الأمعاء حيث 23 مريض منهم يستخدمون مضادات العامل النافر للأورام حيث نسبتهم 2.8% من العدد الإجمالي للمرضى . من بينهم ، 78.26 % مرضى بالكرون (18 حالة) و 21.74 % مرضى التهاب القولون التقرحي (05 حالة) ، نسبة الذكور على الإناث: 1.3. كان متوسط عمر مرضانا 37.2 +/- 11.56 [أعمار قصوى: 18 إلى 62 سنة]. تم العثور على السوابق الجراحية فقط عند 08 مريض (30%).

كان مرض كرون العائلي موجودا في 30.8 % من الحالات (أي 7 مرضى). تم الكشف عن مرض كرون من خلال علامات الجهاز الهضمي المعزولة في 56 % من الحالات (ن=10) ، من خلال علامات الجهاز الهضمي المرتبطة بالعلامات العامة في 11 % من الحالات (ن=2) ، وأخيرا من خلال مضاعفات مرتبطة بالعلامات الهضمية والعامة في 33 % من الحالات (ن=6). كان ألم البطن هو العرض الهضمي الرئيسي، وكان موجودا في جميع الحالات مع مرض كرون. الموقع المستهدف لمرض كرون الموجود هو الأمعاء اللفائفية. تم إجراء خزعات على هذا المستوى في جميع المرضى وكذلك دراسة التشريح المرضي. الجانب النسيجي الموجود في الغالب هو ورم حبيبي بدون نخر جيني. لوحظت الأعراض خارج الجهاز الهضمي عند 06 مريضا يعانون من مرض كرون (33%). كانت الأعراض الدموية والمفصلية هي الأعراض الأكثر شيوعا خارج الجهاز الهضمي ، كل منها موجود في 33 % من الحالات

(ن=02). فيما يتعلق بالعلاج ، استفاد 14 مريضا (77.78%) مصابين بداء كرون من استراتيجية تصعيد وتم اختيار الاستراتيجية من أعلى إلى أسفل على الفور في 04 حالة فقط (22.22%). فيما يتعلق باستراتيجية التصعيد ، كان العلاج بالكورتيكوستيرويد منهجيا في جميع المرضى (100 % من الحالات) المرتبطين باختبار كوابح المناعة 57.14 % من الحالات (ن=8) أو حمض الأسيتيل ساليسيليك في 7.14 % من الحالات (ن=1). تم إعطاء العلاج الثلاثي كورتيكويد + كوابح المناعة + حمض الأسيتيل ساليسيليك عند 35.71 % من المرضى (ن=5). كوابح المناعة هي المستخدمة على نطاق واسع في دراستنا في علاج مرض كرون. تميز تطور المرضى تحت العلاج التقليدي بظهور مضاعفات عند 08 مريضا (57.14 % من الحالات). وكان الحافز الأكثر شيوعا لإستعمال (Anti TNF العلاج الحيوي) فشل العلاج التقليدي في 86 % من الحالات (ن=14) الذي تجلى في استمرار الأعراض او حتى تفاقم الحالة وظهور مضاعفات ، ومع ذلك ، 17.39 % من الحالات مع مرض كرون (ن=4) بدأت العلاج الحيوي على الفور (من أعلى إلى أسفل) بعد وجود الناسور ومرض العجان في الاستشارة الأولى. استفاد جميع المرضى الذين يعانون من مرض كرون في العلاج الحيوي (18 مريضا) من تقييم ما قبل العلاج الذي عاد سلبيا. في دراستنا ، تم علاج 14 مريضا (77.78%) مع أداليموماب بجرعة 80 ملغ كحقن تحت الجلد (جرعة الهجوم) ، ثم 40 ملغ كحقن تحت الجلد كل أسبوعين ، والباقي 22.22 % من الحالات (ن=4) كانت على إنفليكسيماب. في دراستنا ، تم وضع 13 مريضا يعانون من مرض كرون (72.22%) تحت العلاج الثنائي و 05 مريضا فقط (27.78%) على Anti TNF وحدها. كان العلاج مع Anti TNF

فعالة عند 61 ٪ من المرضى (ن=11) مع وجود فشل عند 39 ٪ من الحالات (ن=7). تم تحسين الجرعة عند جميع المرضى الفاشل علاجهم (ن=07) ، منهم 42.86 ٪ من الحالات (ن=3) تحسنت حالتهم مع تعافي سريري وبيولوجي ومنظاري كامل. في 57.14 ٪ المتبقية من المرضى (ن=4) ، لم يؤدي التحسين إلى تعافي ، وبالتالي تم تغيير العلاج من أديموماب إلى إنفليكسيماب. وهكذا كان التطور مواتيا في 100 ٪ من الحالات. أما بالنسبة للتسامح تحت Anti TNF، 55 ٪ من الحالات (ن=10) قدمت ردود فعل سلبية (أعراض جانبية) ظهور عدوى وجدت في 60 ٪ من الحالات (ن=6) في الموضع الأول. يجب التأكيد على أنه لم يلاحظ أي تفاعلات فرط حساسية فورية عند مرضانا. فيما يتعلق بالتهاب القولون التقرحي ، تم الكشف عن 05 مريضا (22 ٪ من الحالات) المصابين بالتهاب القولون التقرحي من خلال علامات الجهاز الهضمي المرتبطة بالعلامات العامة. الموقع المستهدف الأكثر شيوعا لالتهاب القولون التقرحي هو القولون الموجود في 80 ٪ من الحالات (ن=4) ، وقد أجرى جميع المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي في سلسلتنا خزعات مع دراسة تشريحية. الآفات الموضحة هي في الأساس تشعبات وتشوهات غدية مع تسلل الخلايا اللمفاوية. لوحظت علامات خارج الجهاز الهضمي في جميع المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي. كانت العلامات الدموية هي فقر الدم موجودة عند جميع المرضى. فيما يتعلق بالعلاج ، استفاد جميع المرضى (100٪) المصابين بالتهاب القولون التقرحي من استراتيجية التصعيد ، وكان العلاج بالكورتيكوستيرويد عن طريق الفم أو في شكل حقنة شرجية منهجيا في جميع المرضى (100 ٪ من الحالات) ، العلاج الثلاثي

كورتيكوستيرويد + كوابح المناعة + حمض الأسيتيل ساليسيليك مستخدم عند 60 ٪ من المرضى (ن=03). ارتبط العلاج بالكورتيكوستيرويد مع كوابح المناعة في 20 ٪ من الحالات (ن=01) أو حمض الأسيتيل ساليسيليك في 20 من الحالات (ن=01). العلاج الثلاثي هو العلاج المستخدم على اوسع نطاق في علاج التهاب القولون التقرحي النزفي. وكان حافز استخدام Anti TNF العلاج الحيوي هو فشل العلاج التقليدي في 100 ٪ من الحالات (ن=05) الذي تجلى في استمرار الأعراض أو تفاقم الحالة. استفاد جميع المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي تحت العلاج الحيوي (05 مريضا) من تقييم ما قبل العلاج حيث عاد سلبيا. 04 مريضا (80٪) عولجوا بأداليموماب بجرعة 80 مجم كحقن تحت الجلد (جرعة هجوم) ، ثم 40 مجم كحقن تحت الجلد كل أسبوعين ، وكانت 20 ٪ المتبقية من الحالات (ن=01) على إنفليكسيماب. ، وضعت 05 المرضى الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي (100٪) على العلاج المزدوج. كان فعالا في 60 ٪ من المرضى (ن=03) مع فشل وجد في 40 ٪ من الحالات (ن=02). تم تحسين الجرعة عند جميع المرضى الفاشل علاجهم (ن=02) ، منها 50 ٪ من الحالات (ن=1) تحسنت حالتهم بشكل جيد مع تعافي سريري وببيولوجي ومنظار يكامل. في 50 ٪ المتبقية من المرضى (ن=1) ، لم يظهر التحسين فعالية ، وبالتالي تم اللجوء إلى التحول من أداليموماب إلى إنفليكسيماب. وهكذا كان التطور مواتيا. أما بالنسبة للتسامح مع Anti TNF 40 ٪ من الحالات (ن=2) كان لها آثار سلبية ، تتشكل أساسا من العدوى والآثار العصبية (تنمل).

خاتمة :

يبدو أن معدل انتشار مرض التهاب الأمعاء تحت العلاج الحيوي المضاد للعدوى مرتفع نسبيا بنسبة 2.8 % على مستوى قسم الطب الباطني في مؤسسة المستشفى المختلط في الأغواط. الأدوية المضادة لنخر الورم هي علاجات فعالة في إدارتها ولكن على حساب الآثار الجانبية الخطيرة التي يمكن أن تكون مهددة للحياة ، ومن هنا تأتي أهمية المراقبة الجيدة والتعليم العلاجي الجيد للمرضى.

Abstract:

Introduction :

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is a common digestive disease. They occur at any age and can compromise the prognosis. Biotherapy has revolutionized their natural evolution among other things antiTNF α . The main objective of our study is to determine the hospital prevalence as well as the clinical, therapeutic and evolutionary profile of IBD under TNF α anti biotherapy at the level of the internal medicine department of the mixed hospital establishment of Laghouat.

Equipment and methods:

It is a retrospective, descriptive study determining the prevalence of IBD under biotherapy at the level of internal medicine department at the joint hospital of Laghouat over a year from 01 January to 31 December 2021.

Results

During this study period, a total of 816 patients were hospitalized at the internal medicine department level. 34 patients were collided with a diagnosis of IBD of which 23 under Anti TNF α biotherapy with a hospital

prevalence of 2.8%. Among them, 78.26% with a CD equal to (18 cases) and 21.74% with a UHRC (05 cases), sex ratio: 1.3. The average age of our patients was 37.2 +/- 11.56 [extremes: 18 to 62 years]. Surgical ATCD were only found in 08 patients with MC under biotherapy (34%). The concept of family Crohn was present in 30.8% of cases (or 7 patients).

CD was found to be isolated digestive signs in 56% of cases (n=10), digestive signs associated with general signs in 11% of cases (n=2), and complications associated with digestive and general signs in 33% of cases (n=6). Abdominal pain was the master digestive symptom, it was present in all cases with CD. The preferred location of the recovered MC is the Ileocolic location. Biopsies at this level were performed in all patients as well as in the pathological study. The histological appearance mainly found is a granuloma without caseous necrosis. Extra-digestive manifestations (MED) were observed in 06 patients with CD (33%). Haematological and joint manifestations were the most common MDS, each found in 33% of cases (n=02). Regarding treatment, 14 patients (77.78%) with CD benefited from a Step-up strategy and the Top-down strategy was immediately adopted in only 04 cases (22.22%). For the Step up strategy, corticosteroid therapy was

systematic in all patients (100% of cases) associated with SI in 57.14% of cases (n=8) or 5ASA in 7.14% of cases (n=1). CTC+IS+5ASA HAART was given in 35.71% of patients (n=5). HAART in MC is heavily involved in our study. The evolution of patients under conventional treatment was marked by the appearance of complications in 08 patients (57.14% of cases). The most frequent indication of the Anti TNF α biotherapy was the failure of conventional treatment in 86% of cases (n=14) which was manifested by the persistence of symptoms see worsening of the condition and appearance of complications, nevertheless, 17.39% of cases with CD (n=4) have started the biotherapy immediately (Top down) following the presence of fistulas and ano-perineal disease during the first consultation. All patients with CD on biotherapy (18 patients) received a pre-treatment assessment that returned negative. In our study, 14 patients (77.78%) were treated with Adalimumab at the 80mg dose of subcutaneous injection (attack dose), followed by 40 mg of subcutaneous injection every two weeks, the remaining 22.22% of cases (n=4) were treated with Infliximab. In our study, 13 patients with CD (72.22%) were on combo therapy and only 05 patients (27.78%) were on Anti-TNF α alone. Treatment with Anti TNF α was effective in 61% of patients

(n=11) with a failure found in 39% of cases (n=7). All failed patients were optimized (n=07), with 42.86% of cases (n=3) progressing well with complete clinical, biological and endoscopic remission. In the remaining 57.14% of patients (n=4) optimization did not lead to remission from which the switch from Adalimumab to Infliximab. The evolution was thus favorable in 100% of cases. As for the tolerance under anti TNF, 55% of cases (n=10) had adverse reactions (AEs) with the infections found in 60% of cases (n=6) in the first position. It should be noted that no immediate hypersensitivity reaction was observed in our patients. For UHRC, the 05 patients (22% of IBD cases) with UHRC were identified by digestive signs associated with general signs. The most common localization of RCUH is the pancolic localization found in 80% of cases (n=4), All RCUH patients in our series performed biopsies with one study. The lesions demonstrated are essentially bifurcations and glandular distortions with lymphoplasmocytic infiltrates.

Extra-digestive manifestations (MED) were observed in all patients with UHRC. Haematological manifestations such as anemia deficiency was present in all patients. With respect to treatment, all patients (100%) with UHRC had a Step-up strategy, oral corticosteroid therapy or enema was systematic in

all patients (100% of cases), CTC+IS+5ASA was administered in 60% of patients (n=03). Corticosteroid therapy was associated with SI in 20% of cases (n=01) or 5ASA in 20 cases (n=01). HAART treatment in CAHR is largely involved. the indication of the Anti TNF α biotherapy was the failure of conventional treatment in 100% of cases (n=05) which was manifested by the persistence of symptoms or worsening of the condition. All patients with UHRC on biotherapy (05 patients) had a pre-treatment check-up that was negative. 04 patients (80%) were treated with Adalimumab at 80mg subcutaneous injection (attack dose), followed by 40 mg subcutaneous injection every two weeks, the remaining 20% of cases (n=01) were treated with Infliximab. The most used strategy is combo therapy (combination of Anti TNF α with Immunosuppressor: Azathioprine) .05 patients with RCUH (100%) were put on combo therapy. Treatment with Anti TNF α was effective in 60% patients (n=03) with a failure found in 40% of cases (n=02). All failed patients were optimized (n=02), of which 50% of cases (n=1) were well evolved with complete clinical, biological and endoscopic remission. In the remaining 50% of patients (n=1) the optimization did not show an efficiency from which the resort to switch from Adalimumab to Infliximab. The

development has thus been favourable. As for the tolerance under anti TNF, 40% of cases (n=2) had adverse effects, mainly manifested by infection and neurological effects (paresthesia).

Conclusion :

The prevalence of IBD under antiTNF biotherapy seems to be relatively high at 2.8% at the level of the internal medicine department of the hospital mixt establishment in Laghouat. Anti-TNFs are effective treatments in their management but at the price of serious side effects that can even engage the prognosis, hence the interest of good surveillance and therapeutic education of patients.